

Migrene og genetikk



Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2011

Av Kjersti Elisabeth Jæger

Veileder: John-Anker Zwart, professor i nevrologi, UiO

INNHALDSFORTEGNELSE

Abstract	s. 3
Innledning	s. 4
Bakgrunn for oppgaven	s. 5
Metode	s. 5
Migrene og komorbiditet	
Generelt	s. 7
Angst/depresjon	s. 7
Epilepsi	s. 8
Genetikk	
Migrene og genetikk	s. 9
Angst/depresjon og genetikk	s. 11
Epilepsi og genetikk	s. 12
Resultatolkning	
Epidemiologisk metode migrene – angst/depresjon	s. 15
Epidemiologisk metode migrene – epilepsi	s. 16
Genetisk metode	s. 17
Migrene	s. 18
Angst og depresjon	s. 22
Epilepsi	s. 23
Genetiske studier migrene og angst/depresjon	s. 25
Diskusjon	s. 26
Referanser	s. 32

ABSTRACT

Migraine is a disease where both environment and genetics play an important etiological role. It is a common disease, who affects more than 10 % of the grown up population. This article gives an overview over the genetic factors that play a role in developing migraine. Then it compares these factors with genetic factors important in developing anxiety/depression and epilepsy, which are diseases that are associated with migraine.

A possible common gene between anxiety/depression and migraine is 5-HTTLPR, which codes for a serotonin transporter, but we can not absolutely conclude that a variant of this gene gives any of these diseases. However, there is no doubt that influences on the serotonin metabolism is important in the development of both diseases, either because of a variant of this gene or because of other factors.

There is an autosomale dominant variant of migraine, familial hemiplegic migraine. Mutations in three genes are identified to give this disease; CACNA1A, ATP1A2 and SCN1A. These mutations can also give common migraine. All of these have been claimed as mutations that could give epilepsy, even if the data is more convincing for CACNA1A and SCN1A, than for ATP1A2. There is probably also common pathophysiology between epilepsy and migraine, where cortical spreading depression plays an important role in development of seizure.

INNLEDNING

Migrene er en godartet og vanlig sykdom. Den er smertefull og assosiert med overfølsomhet for sanseinntrykk. Migrene er egentlig et syndrom, et knippe av symptomer som knyttes sammen til en sykdom der årsaksforholdene bare er delvis kjent. Det har vært foreslått at et komplett migreaneanfall består av fem faser; interiktal fase, prodromalfase, aurafase, opphørsfase og normaliseringsfase.

De primære hodepinene er de hvor hodepinen i seg selv er problemet, og der ikke kan påvises underliggende årsak. The International Headache Society(IHS) kom i 2004 med et revidert system for klassifisering av hodepinetyper, The International Classification of Headache Disorders(ICHD)(1). Der deles hodepinene inn i 14 hovedgrupper som er enten primære eller sekundære. Migrene tilhører de primære hodepinene og deles igjen inn i fem undergrupper.

1. Migrene uten aura
2. Migrene med aura
 - Med typisk hodepine
 - Uten hodepine
 - Familiær hemiplegisk migrene
 - Sporadisk hemiplegisk migrene
 - Basilar migrene
3. Periodiske syndromer i barnealder, for eksempel abdominal migrene
4. Retinal migrene
5. Komplikasjoner til migrene
 - Konisk migrene
 - Migreneutløst kampeanfall
 - Migreneutløst infarkt
 - Status migrenosus

Videre er det lagd kriterier for hva som skal til for at noe regnes som et migreaneanfall. For migrene uten aura er det at man må ha minst 5 anfall som varer 4-72 timer og oppfyller minst to av kriteriene: 1. Moderat eller intens smerte, 2. Forverring ved vanlig aktivitet, 3. Ensidig hodepine, 4. Pulserende karakter. Videre må den være assosiert med enten lyd- og lysskyhet eller kvalme og oppkast. Og en eventuell annen årsak må være utelukket. For migrene med aura kreves bare to anfall for at kriteriene er oppfylt. Aurasymptomene må være

visuelle, sensoriske eller dysfatiske. Videre må minst to av disse kriteriene være oppfylt: 1. Homonyme visuelle symptomer og/eller unilaterale sensoriske symptomer, 2. Minst ett symptom utvikler seg gradvis over 5 min, 3. Hvert aurasymptom varer over 5 min og under 24 timer. Hodepinen må fylle kriteriene for annen migrenehodepine, samt må annen årsak være utelukket.

Hodepineplager er et meget vanlig problem. 50 % oppgir at de er plaget med hodepine og 80-90% angir at de har hatt hodepine siste år. 10 % har til en hver tid hodepine. Aktiv migrene regnes som migreaneanfall siste år, og det inkluderer 11 % av den voksne befolkningen i verden og Norge. Hodepine utgjør 10 % av konsultasjonene i allmennpraksis og 10-15 % av de som henvises til nevrolog. Migrene kan komme og gå i ulike perioder i livet. Den debuterer vanligvis i ungdomstid eller tidlig voksen alder. Migrene er mest utbredt i de aktive årene av menneskers liv og kan ha konsekvenser for utdanning, jobb og familieliv. Siden migrene både er så vanlig, og har så store konsekvenser for arbeidsførhet fører det til betydelige samfunnsmessige kostnader. Personer med migrene har 2-6 flere sykedager fra jobb enn andre i løpet av et år. En stor helseøkonomisk studie fra 2005 har sammenliknet kostnader ved alle "hjernens sykdommer" i Europa. Pr pasient koster migrene 580 euro pr år. Omregnet til norske forhold utgjør det ca 2 milliarder kroner, basert på tall fra 2004. Det meste av kostnadene er arbeidsfravær, og det er et godt argument for optimal behandling, også hvis de beste medikamentene koster mest.

I en rangering over mest invalidiserende sykdommer fra WHO kom migrene på 12. plass for kvinner og 19. plass totalt(2). I en studie fra Norge blant yngre kvinner hvor det ble undersøkt på livskvalitet mente 85 % at de hadde levd et bedre liv uten sykdommen(3). Man har spekulert på om den reduserte livskvaliteten skyldes komorbiditet med andre sykdommer, særlig depresjon. 2 av 3 migrenepasienter mener at sykdommen også går ut over de andre i familien.

Kjente risikofaktorer for migrene er familiær disposisjon, lav utdanning og stor arbeidsmengde. Grovt kan man si at arv og miljø teller omtrent halvt om halvt.

BAKGRUNN FOR OPPGAVEN

Denne oppgaven tar for seg hvordan migrene er assosiert med andre sykdommer, særlig angst/depresjon og epilepsi. Videre en gjennomgang av hvordan genetiske forhold innvirker på utvikling av disse sykdommene, og om det kan være en genetisk og patofysiologisk link mellom migrene og noen av de andre sykdommene.

METODE

Den første delen omhandler migrene og komorbiditet, med spesiell vekt på epilepsi og angst/depresjon. Det er hovedsakelig brukt PubMed/MedLine som søkebase, med søkeord "migraine and comorbidity", "migraine and epilepsy" og "migraine and (depression or anxiety)". Dette har gitt veldig mange treff hhv ca 700, 1500 og 2000. Det er således valgt ut de arbeidene som i tittel har vært relevante i forhold til migrene og komorbiditet, og med hovedvekt på artikler fra de siste 10 årene.

I den andre delen omtales genetiske studier om migrene, epilepsi og angst/depresjon. Det er også her benyttet PubMed/MedLine. "migraine and genetics" ga ca 1700 treff. Det er av den grunn valgt ut artikler med relevante titler, dvs arbeider som hovedsakelig omtaler genetiske aspekter ved migrene, og ikke andre aspekter ved sykdommen (behandling, for eksempel), eller hovedsakelig andre sykdommer. Det er ikke tatt med dyrestudier, heller ikke enkeltfunn som ikke er bekreftet av andre.

I forhold til epilepsi og angst/depresjon og genetikk ble det gjort tilsvarende søk med "epilepsy and genetics" og "(depression or anxiety) and genetics". Begge disse søkene ga over 10000 treff de siste 10 årene, og valgte derfor i første omgang oversiktsartikler. Det er også her valgt ut arbeider som hovedsakelig ser på genetiske aspekter ved sykdommene, og ikke de som tar for seg andre aspekter. For alle sykdommene har jeg hatt ekstra fokus på de genene som har vist seg å gå igjen mellom sykdommene.

I delene om komorbiditet og genetikk beskrives utelukkende hva man har kommet fram til. I resultatoppdelingsdelen vurderes metodene som er brukt og hva som har vært grunnlaget for å konkludere. Her diskuteres også bakgrunnen for ulike konklusjoner. Først omtales epidemiologiske studier om migrene og komorbiditet til de andre sykdommene. Deretter genetiske metoder og forskningsresultater som er mest relevante i forhold til genetisk sammenheng mellom migrene og epilepsi eller angst/depresjon.

MIGRENE OG KOMORBIDITET

Komorbiditet er et begrep som brukes med litt forskjellig betydning i litteraturen. Noen forfattere bruker det om sameksistens av mer enn en tilstand i samme person uten noen årsaksrelasjon. Andre bruker det om tilstander som opptrer så hyppig sammen at det ikke kan skyldes tilfeldighet. Uansett er det klart at en rekke tilstander er assosiert med migrene.

Et forhold som er forsket mye på er sammenhengen mellom ischemisk slag og migrene. Det er særlig blant yngre kvinner med migrene med aura, som røyker eller bruker oral prevensjon, at forekomsten av ischemisk slag er økt(4). Andre relaterte sykdommer som er assosiert med migrene er kardiovaskulære sykdommer. Flere studier har vist assosiasjonen med angina(5, 6). Det er også økt sannsynlighet for klassiske risikofaktorer for kardiovaskulære sykdommer som kolesterol, hypertensjon og familiehistorie på hjerteinfarkt(7), men det er ingen økt risiko for episodisk koronar hjertesykdom.(8) Noen studier viser at migrene med aura gir økt risiko for slik sykdom(9-11).

Medfødt hjertefeil har vist seg å være assosiert med migrene med aura. Det gjelder særlig persisterende foramen ovale(4) og atriell septalaneurisme.(12) Muskel- og skjelettplager er økt ved migrene og øker med frekvensen av migrene.(13) Det er også 1,5 ganger økt sannsynlighet for migrene hos pasienter med astma, allergi eller kronisk bronkitt. Også her øker sammenhengen med frekvensen av migrenen.(14) Migrene er også assosiert med øvre abdominale plager(15) og preeklampsi(16). Og ikke minst er migrene assosiert med tensjonshodepine i meget stor grad. Så mye som 94 % av de med migrene har tensjonshodepine, og 56 % har hyppig episodisk tensjonshodepine(17)

MIGRENE OG ANGST/DEPRESJON

Helt siden begynnelsen av forrige århundre har man sett sammenhenger mellom migrene og psykiske sykdommer(18). Depresjon er den vanligste komorbide tilstandene til migrene(19). I den senere tid er det gjort populasjonsbaserte undersøkelser som viser at migrenepasienter har større risiko for å utvikle depresjon enn andre OR 1.8-2.7(20, 21). Enda sterkere blir assosiasjonen hvis man kun ser på risiko for å utvikle alvorlig depresjon OR2.3-2.8 (22-24). Assosiasjonen er sterkere til migrene med aura (OR 4.4-4.9) enn til migrene uten aura (OR 2.5-3.0) (24-26). Det er også vist at deprimerte har en økt risiko for å utvikle migrene (OR 3.1)(27, 28) Assosiasjonen mellom de to tilstandene er såkalt bidireksjonal. Det vil si at hver av dem gir økt sannsynlighet for å utvikle den andre. Denne gjensidige assosiasjonen gjelder kun for migrene, og ikke for annen kraftig hodepine(25, 29).

Hvorvidt økt frekvens av migreaneanfall gir økt risiko for å utvikle depresjon diskuteres. To kliniske studier viser ingen signifikant forskjell mellom de som har migrene sjelden i forhold til de som har migrene ofte(30, 31). HUNT 2003 viser derimot en klar økning i tilfeller av depresjon hos de med hyppige migreaneanfall(21). Disse forskjellene kan skyldes at de kliniske studiene ofte viser økt komorbiditet, og at de bygger på et mye mindre pasientmateriale (ca 200 migrenepasienter vs. ca 6000 i HUNT). Hva som forklarer sammenhengen mellom migrene og psykisk sykdom har vært diskutert. Både en felles etiologisk faktor (miljømessig eller genetisk), og en kausal sammenheng har vært foreslått. Flere studier viser patofysiologiske fellestrekk. Dysfunksjon i serotonerge systemer er for eksempel vist både ved migrene og flere psykiske lidelser(20).

MIGRENE OG EPILEPSI

Sammenhengen mellom migrene og epilepsi er blitt studert i flere studier, og har vakt interesse siden begge sykdommene er kroniske neurologiske sykdommer med anfallspreg. De fleste studiene er fra sekundære og tertiære helsesektorer, noe som gjør dem mindre pålitelige. En annen faktor som kan gjøre funnene noe usikre er at antiepileptisk medisin kan virke mot migrene og være en "confounder" i slike studier.

Personer med epilepsi har 4,2 ganger høyere insidens av migrene enn resten av befolkningen. Det gjelder både ved symptomatisk og idiopatisk epilepsi(32, 33). Det er også høyere prevalens av epilepsi hos personer med migrene enn hos andre(34, 35). Særlig sterk er assosiasjonen mellom epilepsi og migrene med aura(36). Blant de som har både migrene og epilepsi er det langt flere som har migrene med aura (41,0%) enn blant de som bare har migrene(25.8%)(37). Særlig noen epilepsisyndromer er hyppigere assosiert med migrene enn det som kan være tilfeldig. Eksempler er occipitallappsepileps, Rolandisk epilepsi, petit malepilepsi og temporallappsepilepsi(38). Migrene med aura er en risikofaktor for uprovoserte epileptiske anfall hos barn(39). Det kan også trigge anfall hos pasienter med kjent epilepsi. Dette kalles migralepsi. Migrene påvirker prognosen ved epilepsi negativt, med mindre sannsynlighet for å bli anfallsfri på ti år. Det gir også tendens til dårligere behandlingsrespons tidlig i forløpet(40).

Det har vært spekulert mye på hva som er mekanismen bak sammenhengen mellom migrene og epilepsi, og genetikk har vært foreslått av flere. At dette er den eneste mekanismen er derimot lite sannsynlig. Studier har vist at slektninger av pasienter med epilepsi ikke har økt risiko for å få migrene(32).

GENETIKK

MIGRENE OG GENETIKK

Den arvelige tendensen ved migrene ble beskrevet av Thomas Willies allerede i 1672. Migrene med aura synes å ha sterkest genetisk komponent. Førstegradsslektninger til personer med migrene med aura har firedoblet risiko for å få sykdommen, mot dobbelt risiko når det gjelder migrene uten aura(41). Tvillingstudier bidrar til å bekrefte antakelsen om at migrene har en arvelig komponent(42, 43). Migrene uten aura har 28 % konkordans hos eneggede, mot 18 % hos toeggede (42), mens migrene med aura har 34 % konkordans hos eneggede, mot 12 % hos toeggede(43). Det hersker liten tvil om at det er en genetisk komponent ved migrene, men hvor viktig denne faktoren er er usikkert. Tvillingstudiene viser tydelig at også andre faktorer enn genetikk spiller en stor rolle for utviklingen av migrene.

Det finnes én sjelden form for migrene som har dominant arvegang. Den kalles familiær hemiplegisk migrene (FHM) og er kjennetegnet ved at den har en aurafase som gir hemiparese. De fleste pasienter med FHM har også "vanlige" migreaneanfall med eller uten aura(44). Hos om lag halvparten av familiene med FHM har man funnet mutasjon i CACNA1A-genet, som koder for poren i en Ca-kanal(45, 46). Hittil er det funnet 17 forskjellige mutasjoner(38) Det er også funnet mutasjoner i ATP1A2- og SCN1Agenene(47) ATP1A2 koder for en alfakjeden i natrium-kalium-ATPase. Assosiasjonsstudier tyder på at CACNA1A kan være involvert også i vanlig migrene, særlig med aura(48, 49). Men her spriker funnene(50-52). Noen studier viser også at ATP1A2mutasjoner er funnet hos pas med migrene med aura uten familiehistorie med FHM(53-55) Men også her er funnene motstridende(56).

Også gener på x-kromosomet har i assosiasjonsstudier vist seg å være knyttet til migrene(57, 58). Blant annet Xp22(59). Dette er verdt å merke seg i og med at migrene er en kvinnedominert sykdom. Nylig har en studie vist sammenheng mellom glutamatreseptorgen (GRIA1, GRIA3) og migrene med aura(60). Men her trengs flere studier for å bekrefte funnene. En studie av familier med opphopning av migrene med aura har vist at mutasjon i TRESKgenet, som koder for en kaliumkanal, var assosiert med migrene med aura(61).

Ettersom serotonin spiller en viktig rolle både i patofysiologien bak migrene og i behandlingen av migrene, har det vært stort fokus på muligheten for at mutasjoner i gener involvert i serotoninmetabolisme kan være assosiert med migrene. Det har blitt gjort flere studier av genet 5HTTLPR. Dette er en polymorfisme i promotorregionen som koder for serotonintransporter SLC6A4. Denne polymorfismen oversettes til en lang eller en kort allel.

Det korte allelet (s-allelet) er assosiert med halvparten så mange serotonintransportere i forhold til de som har genotypen L/L(62). Karwautz et al finner i en kandidatgenanalyse at dette genet ikke spiller noen stor rolle i utviklingen av migrene med eller uten aura.(63). Flere andre finner derimot at migrene med aura har økt forekomst av det korte allelet av 5HTTLPR(64). Metaanalyser viser en statistisk signifikant doblet risiko for migrene hos europeiske kvinner med S-allel, men ellers ingen assosiasjon verken for migrene med eller uten aura(65, 66). Kotani et al finner i en studie at 5-HTTLPR ikke er assosiert med utvikling av migrene, men er assosiert med hyppigere anfallsfrekvens(67). Også gener involvert i dopaminmetabolisme har blitt sett på i en del studier, men også her er det motstridende resultater(68).

ACE-genet har også kommet i søkelyset i migreneforskning etter at studier har vist at migrenepasienter som bruker ACE-hemmere har bedring i sin migrene(69). To randomiserte, placebokontrollerte studier med en ACE-hemmer (lisinopril) og en angiotensinII-blokker (candesartan) viser at disse har effekt som migreneprofylakse(70, 71). Dette peker i retning av at renin-angiotensinsystemet er involvert i migrenepatofysiologi. En studie fra Trondheim med relativt stort analysemateriale viser ingen signifikant forskjell i ACE-gen hos personer med og uten migrene(72). Det var heller ingen forskjell på de med migrene med og uten aura. Videre viste studien at det ikke var signifikant forskjell i ACE-genet hos de som hadde effekt av ACE-hemmer og en angiotensinII-blokker som migreneprofylakse. Studien ville ikke vært stor nok til å detektere en teoretisk sammenheng, men hadde som mål å evt finne en sammenheng som var så klar at den kunne utnyttes i klinisk bruk.

Videre er det gjort en hel rekke genetiske studier på gener hvor man ikke har klart å påvise at disse kan bidra til migreneutvikling. Dette gjelder noen mindre assosiasjonsstudier på GABA-A(73) og STX1A(74), men også en stor assosiasjonsstudie på 77 forskjellige genmutasjoner som er assosiert med kardiovaskulære sykdommer, hvor ingen viste signifikant assosiasjon med migrene(75). En stor assosiasjonsstudie av mutasjoner i β 2-reseptorgenet viser heller ingen assosiasjon med migrene(76). Blant pasienter med CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) har 33% av pasientene migrene med aura. Pasienter med CADASIL har mutasjon i NOTCH3genet som er viktig for funksjonen av vaskulære glatte muskelceller i små arterier og arterioler i hjernen. En enkeltstudie har funnet en isolert sammenheng med NOTCH3mutasjon, uavhengig av CADASIL(77).

ANGST/DEPRESJON OG GENETIKK

Det er gjort mange studier som tyder på at genetikk er en viktig årsaksfaktor ved depresjon. Både tvillingstudier og adopsjonsstudier (78, 79) viser at genetikk er en viktig faktor i bipolar og unipolar sykdom.(80) De fleste tvillingstudier finner holdepunkter for en signifikant genetisk komponent ved depressiv symptomatologi. Estimerer for arvelighet (når man antar at miljøet er ganske likt for tvillingene) er mellom 30 og 50% (81) Tvillingstudier viser også at barnedepresjon er mindre arvelig enn depresjon i voksen alder(82). Det bemerkes at familiestudier viser at barn av deprimerte har risiko for MDD i forhold til barn av psykisk friske, men ikke risiko i forhold til barn av psykisk syke med andre sykdommer enn depresjon. (81).

I forhold til genetiske faktorer ved angst, tyder flere studier på at disse er overlappende med de som har betydning ved depresjon(83). Disse funnene kan være vanskelig å tolke, siden det er sterk komorbiditet mellom de to sykdommene, og en overlapp på 55 % når det gjelder risikofaktor for MDD og neurotisme (84).Det diskuteres også om det er en mulig genetisk sammenheng mellom å oppleve stressfulle livshendelser og å få depresjon, og hvorvidt gener kan bidra til at man opplever stressfulle livshendelser(85, 86). Det er rapportert om interaksjon mellom en funksjonell variant av serotonintransportergen og tilfeller av livshendelser i tidlig voksenalder(87). Korte og lange varianter av 5HTTLPR (serotonintransport genlinket polymorfisk region) modulerer transkripsjonsaktivitet i serotonintransporter som fjerner serotonin fra synapsen(5HTT). Kandidatgenstudier har funnet at den korte varianten er assosiert med lavere 5HTTekspressjon og funksjon.(88). 5HTTLPRpolymorfisme er assosiert med økt risiko for affektive lidelser i populasjons- og familiebaserte studier. Mennesker med 1 el 2 korte alleler får sterkere respons i amygdala ved angststimuli enn de med to lange alleler.(89) De har også større depressive respons enn de med to lange alleler. En kohorte viser at antall stressfulle livshendelser mellom 21 og 25 var lineært assosiert med sannsynlighet for depresjon. Og dette forholdet var forutsagt av antall korte alleler av 5HTTLPR. Verken depresjonsskår eller MDD var assosiert med genotype alene. (87) Ut fra disse studiene kan man konkludere med at genotypen influerer på stressreaksjon heller enn å forårsake depresjon. En stor tvillingstudie (90) viser at stress var assosiert med MDD uavhengig av genotype. Assosiasjonsstudier har også sett på en hel rekke andre gener som er involvert i serotoninmetabolisme, men ingen har gitt signifikante funn i forhold til verken angst eller depresjon.

Det er også gjort kandidatgenanalyser i forhold til hjernederivert neurotropisk faktor(BDNF), et neuroprotektivt protein. Tidlige studier viste senket serumnivå av BDNF i

MDD(91) og assosiasjon mellom polymorfisme i BDNF og bipolar lidelse(92) Men senere studier viser ingen sammenheng mellom mutasjon i BDNFgenet og MDD eller bipolar lidelse (93, 94). Det er også gjort mange linkage analyser av stemningssykdommer, men langt flere av bipolar lidelse enn av unipolar depresjon(MDD). Noen regioner av interesse er likevel funnet for MDD. En av disse (12q22-23)(95, 96) overlapper med regioner som er funnet for bipolar lidelse.(97) Det er interessant at angst også har sterkt linkagesignal i den samme regionen (96). Men funnene er ikke entydige, og en senere studie bekrefter ikke 12q22-23 som en viktig region ved MDD (98). Den kliniske modellen var noe forskjellig i de forskjellige studiene.

De fleste linkageanalysene har ikke store nok tallmaterialer til å finne gener med liten effekt, men de har kommet med mange regioner som *kan* ha effekt, på kromosom 1,2,4,6,7,10,11,12,15.(99)

EPILEPSI GENETIKK

Epilepsi er en relativt heterogen sykdomsgruppe som består av mange forskjellige sykdommer og syndromer med forskjellig genetik. 11 kjente epilepsisyndromer er monogenetiske sykdommer forårsaket av mutasjoner i gener til kjente ionekanaler.(100)

Idiopatisk generaliserte epilepsier utgjør ca 20-30 % av epilepsiene og har en signifikant genetisk komponent. IGE er en klinisk og genetisk heterogen gruppe. De vanligste formene er childhood absence epilepsy, juvenile absence epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, epilepsi med generaliserte tonisk-kloniske anfall. Disse har vist seg assosiert med flere mulige loci, men de fleste underliggende genene har ikke blitt identifisert(101). Et gen for CLC-2 "voltage-gated" kloridkanal(CLCN2gen), som ligger i et locus som har vist assosiasjon med IGE, ble funnet med heterozygote mutasjoner i tre uavhengige familier med IGE. Alle mutasjonene gav neuronal hypereksitabilitet(102).

Assosiasjonsstudier viser sammenheng mellom region 6p21 og juvenile myoklon epilepsi, med en topp rundt BRD2-genet og dets promotorregioner. Slike studier har også vist assosiasjon med missensmutasjon i EF-hand "domaine-containing protein" (EFHC1).(103) EFHC1 bidrar til apoptose i hippocampale neuroner. Denne mutasjonen finnes kun i en minoritet av pas med juvenil myoklon epilepsi. Det er også vist assosiasjon mellom juvenil myoklon epilepsi og ME2-genet(104).

Glut1mangel er en vanlig årsak til absenceepilepsi både i barndom og voksen alder(105). Det er en autosomal dominant sykdom, som gir abnormal transport av glukose i hjernen. Glut1-mangel kommer av mutasjon i SLC2A1(106). Absenceepilepsier som ikke er

relatert til Glut1mangel har vist seg å være assosiert med gener som koder for Ca-kanaler. (CACNA og CACNB). Man har klare holdepunkter for at mutasjoner i CACNA1A kan gi IGE, selv om selve mutasjonen ikke er identifisert.(107-109)

Generalisert epilepsi med febrile anfall pluss(GEFS+) er beskrevet som et autosomalt-dominant epilepsisyndrom(110) som gir variasjoner av generaliserte epilepsifenytyper i samme familie. Oftest er forløpet benignt. Tre gener er funnet å være assosiert med GEFS+. Disse er SCN1A, SCN1B og GABRG2(111). De tre første koder for enheter i natriumkanaler og den siste koder for en subenhet i GABA-A-reseptor(101). SCN1A er det vanligste affiserte genet, og en mutasjon her er funnet i en skandinavisk studie av familier med GEFS+. Funksjonelle studier viser at mutasjoner i SCN1A gir hypereksitabilitet via forskjellige mekanismer. Også Childhood abscens epilepsy med feber har begge nylig blitt funnet å være assosiert med mutasjoner GABRG2 (112, 113).

Dravet syndrom er det mest alvorlige syndrom i GEFS+ spekteret og har mutasjoner i SCN1A i 30-50% av tilfellene (114, 115) Det er særlig rammeskift og nonsensemutasjoner. Funksjonelt sett er mutasjonene i Dravet annerledes enn de i GEFS+ for øvrig. De gir nedsatt natrium. At mutasjoner i samme gen kan gi så forskjellige fenotyper som enten benign GEFS+ eller Dravet syndrom kan antakelig forklares av at en mer sentral del av genet rammes ved Dravet(116-118) Noen har mutasjon i STXBP1 (i early onset dravet), og disse responderer bra på vigabatrin(119).

Idiopatiske fokale epilepsier har tradisjonelt blitt sett på som mindre genetisk bestemt enn IGE, men det siste tiåret har det kommet holdepunkter for mye genetikk også i disse epilepsiene. Benign familiær neonatale kramper(BFNC) er sjelden. Den utarter seg som multifokale kramper eller GTK. Sykdommen debuterer rundt dag tre, og går over av seg selv etter noen uker eller måneder. Dette er en autosomal dominant fokal epilepsi som er forårsaket av mutasjon i kaliumkanalgener, KCNQ2, KCNQ3(120). Ved benign familiær infantile kramper (BFIC) er flere loci funnet interessante, og en mutasjon i ATPasegenet (ATP1A2) er funnet i familier hvor det var delvis overlapping mellom FHM og benigne familiære infantile kramper(121, 122). Disse krampene starter mellom fire og seks måneder, og går i remisjon innen fylte 3 år. Mens andre studier ikke viser noen sammenheng med ATP1A2 og BFIC(123). En mellomtilstand mellom BFIC og BFNC er benign familiær neonatal/infantil kramper. Denne tilstanden har vist seg å være assosiert med mutasjoner i SCN2A(124).

En rapport fra amishke barn med fokal epilepsi og utviklingshemming har vist homozygot mutasjon i contactin-assosiert protein-lik 2. (CNTNAP2)(125). Autosomal

dominant lateral temporallappsepilepsi har klinisk kjennetegnet av fokale anfall med auditative, visuelle, psykiske eller afasiske(afasi) symptomer. De er ofte enkle, partielle anfall. Denne epilepsivarianten er funnet assosiert med mutasjoner i leucinrik gliominaktivert 1-gen(LGI1)(126). Genet koder for et protein med ukjent funksjon. Men slike mutasjoner er ikke funnet i alle med ADLTE, noe som tyder på at det er en genetisk heterogen sykdom(127). Man har lurt på om LGI1 koder for et tumor-suppressor gen, men finner ikke at det bekreftes i kliniske studier. Uansett er det klart at de ikke koder for en komponent i en ionekanal, og altså er ikke alle idiopatiske epilepsier channelopatier. Autosomal dominant nocturnel frontallappsepilepsi (ADNFLE) oppstår i ikke-REMsøvn, enten rett etter at man har sovnet, eller i tidlige morgentimer. De kan generalisere, men oftest ikke, og er assosiert med mutasjon i genet som koder for alfa4- og beta2-subenheter i neuronal nikotinisk acetylcholinreseptor (CHRNA4, CHRNB2)(128) Funksjonelle studier viser økt acetylkolinsensitivitet i muterte reseptorer(129). Noen av ADNFLEmutasjonene gir ikke bare epilepsi, men også andre neurologiske sykdommer og kognitiv påvirkning(130)

Feberkrampe er den vanligste formen for kramper i barndom. Det er en klinisk og genetisk heterogen gruppe. Flere loki er funnet i assosiasjonsstudier, men ingen gener har blitt identifisert(101). Tentative gener er blitt foreslått. FEB1-6 er lokalisert i familier med åpenbart dominant nedarvingsmønster(130) Mutasjon i MASS1 ble funnet i en familie. Dette er en del av et større gen som koder for en stor g-proteinkoblet reseptor.

Infantile spasmer som nedarves x-bundet recessive har nylig blitt assosiert med mutasjon i Aristaless-relatert homeoboxgen (ARX)(131). Noen ganger kan mutasjoner i flere gener for eksempel TSC1 eller TSC2 og Lis-1 gi infantile spasmer(132). Andre gener som er funnet assosiert med infantile spasmer er CDKL5mutasjoner (cyklindpendent kinase 5-gen)(133) og STK9-mutasjoner. Infantile spasmer som starter samtidig hos monozygote tvillinger tyder på at gener vi ennå ikke kjenner til spiller en rolle(134).

Progressiv myoklon epilepsier består hovedsakelig av autosomalt recessive sykdommer. De består ofte av en triade med symptomer: myoklonus (stimulisensitiv, arytisk, asynkron muskelrykk), epilepsi(oftest GTK) og progressiv neurologisk detoriasjon. Lafora er en autosomal resessiv sykdom i denne gruppen. Assosiasjonsstudier har gitt et lokus som kan være assosiert med Lafora: 6q23-q25. Senere har man funnet et "novel gene" som er affisert ved Lafora sykdom.EPM2A-genet koder for tyrosin fosfatase(101). Den vanligste formen for progressiv myoklonus epilepsi, er en autosomal resessiv neurodegenerativ sykdom med debut mellom 6 og 18 år. Så langt har forskjellige mutasjoner i CSTgenet blitt identifisert i forskjellige EPM1-pasienter(135).

RESULTATTOLKNING

EPIDEMIOLOGISK METODE MIGRENE – ANGST/DEPRESJON

Det har vært gjort både kliniske studier og populasjonsbaserte studier for å se på sammenhengen mellom migrene og angst/depresjon. En klinisk studie fra 2008(31) finner at migrene og depresjon er korrelert uavhengig av om migrenen er kronisk eller episodisk. De har benyttet spørreskjema til diagnostikk og oppgir ikke hvilket detaljnivå de har lagt seg på i disse. Spørreskjema er en noe usikker måte å diagnostisere på. Samtidig kan et spørreskjema med stor grad av detaljer gi ganske nøyaktig informasjon. Et problem er at deltakelsen synker med antall spørsmål som skal besvares. En annen klinisk studie har sett på deprimerede pasienter med hhv MA, MO, muligens migrene og ikke migrene(26). De har konkludert med at i forhold til depresjon ser det ut til at migrene er et kontinuum fra kanskje migrene via MO til MA, og ikke forskjellige sykdommer mtp etiologi. Et ankepunkt mot kliniske studier er at seleksjonsbias lett kan forekomme. De migrenepasientene som går til legen har enten mer alvorlig migrene eller andre sykdommer som gjør at de går til legen uansett. De kan også ha andre egenskaper som gjør at de oppsøker lege, for eksempel bekymringer for egen helse, og da kommer man raskt over mot angstspekteret.

En stor populasjonsstudie med 13 222 personer som har sett på migrene i forhold til en rekke psykiatriske lidelser konkluderer med at migrene er assosiert med alvorlig depresjon og angstsykdommer sett under ett. En ulempe er at den ikke skiller på MA og MO. Siden det er holdepunkter for at MA har en større genetisk komponent enn MO, hadde det vært interessant om de hadde sett på disse hver for seg(20).

En annen populasjonsstudie finner at kun 7 % av migrenefordelingen i populasjonen kan forklares av depresjons- og angstforekomst(136). Dette konkluderer de med at er så vidt lite at man må lete etter andre årsaksfaktorer for å forklare fordelingen av migrene i populasjonen. At dette er en tverrsnittstudie begrenser også muligheten til å vurdere den eventuelle kausale sammenhengen mellom migrene og angst/depresjon. En ulempe med populasjonsstudier er at de nesten utelukkende bygger på spørreskjema og selvrapporing. Det kan bidra til underrapportering og misklassifisering. En populasjonsstudie hvor de faktisk, på tross av veldig stort materiale, har benyttet seg av ansikt-til-ansikt-intervjuer er en canadisk studie(22). Dette er en stor studie som bruker DSMIV-kriterier for å diagnostisere migrene og forskjellige psykiatriske lidelser. De finner blant annet at migrene er assosiert med alvorlig depresjon og panikk lidelse. At prevalensen av sykdommene er konsistent med det som tidligere er funnet i populasjonsbaserte undersøkelser i Canada styrker studien.

At det er en assosiasjon mellom migrene og hhv angst og depresjon synes relativt sikkert. Hvorvidt det er hensiktsmessig å skille mellom MA og MO er litt mer usikkert. Studier som ikke gjør det finner også assosiasjon, og en studie finner at det er holdepunkter for at MA og MO representerer et kontinuum heller en to forskjellige sykdommer.

EPIDEMIOLOGISK METODE MIGRENE – EPILEPSI

Tidligere epidemiologiske studier av forholdet mellom migrene og epilepsi har hatt store svakheter, særlig at de mangler tydelige kriterier for diagnose men også mangel på gode kontrollgrupper. Fordi epilepsi er en såpass sjelden sykdom som den er, er det vanskelig å gjøre populasjonsbaserte studier på komorbiditeten mellom migrene og epilepsi. Man må heller bruke kliniske studier. Dette kan selvfølgelig føre til seleksjonsbias. Samtidig er epilepsi en så dramatisk sykdom at de absolutt aller fleste har kontakt med lege i forbindelse med sin sykdom. I en studie fra 2006(36) har man sett på 137 barn og ungdom med tensjonshodepine, MA eller MO. 10,2 % av disse hadde historie med feberkramper, isolerte epileptiske anfall eller epilepsi. Forandringer på EEG ble funnet hos 11,7 %. Hvis man kun så på gruppen med MA hadde 43 % EEG-forandringer. Denne gruppen besto av 23 barn, og selv om forskjellen var signifikant, med en p-verdi $<0,01$, er ikke dette store nok tallmaterialer til å kunne dra nøyaktige konklusjoner. Dessuten er det en svakhet ved studien at de ikke også bruker en frisk kontrollgruppe. MA, MO og tensjonshodepine kan i tilfeller være vanskelig å skille fra hverandre, særlig hos barn som ofte har litt atypisk migrene. Selv om studien er forholdsvis liten, kan man på grunn av de store utfallene si med meget stor sikkerhet at forskjellene er signifikante. Noe som styrker studien er at i forhold til hodepine generelt er funnene relativt konsistent med tidligere funn. En oversiktsartikkel fra 90-tallet viser at prevalens av epilepsi hos de med migrene varierer fra 1 til 17 %(35), men her har de ikke sett på MA spesielt.

I forhold til risikoen for migrene hos epilepsipasienter ble det gjort en klinisk studie i 2009. Denne baserer seg på pasienter fra sykehus, og det gjør risikoen for seleksjonsbias relativt stor. Den hadde case-kontroll-design, med 250 pasienter med epilepsi og 250 kontroller. Av de med epilepsi hadde 26 % migrene, mot 15 % av kontrollene. Dette er noe høyere enn det man har funnet tidligere. En annen oversiktsartikkel (33) viser at Migrene hos pasienter med epilepsi forekommer hos 8-15 %. At denne studien gir et høyere tall gjør at man må tenke om det kan være noen strukturelle feil som kan ha ført til dette. Som nevnt er det stor risiko for seleksjonsbias, og recall bias er også en aktuell mulighet. Pasienter med

epilepsi med behov for oppfølging fra sykehus kan være flinkere til å huske sin hodepine enn ellers friske personer.

Det synes å være liten tvil om at hver av disse to sykdommene gir økt risiko for å få den andre, selv om tallene for dette varierer mye fra studie til studie. Som nevnt tyder enkelte studier på at MA er særlig assosiert med epilepsi, men tallmaterialene er for små til å si noe nøyaktig om denne assosiasjonen.

GENETISK METODE

Forskjellige metoder brukes for å finne ut om gener er assosiert med sykdom. I *koblingsstudier* benytter man genetiske DNA-markører, og utnytter det faktum at dersom sykdomsgen og markør ligger nært hverandre på samme kromosom, vil de nedarves samlet. Til slike studier kreves ofte mange og store flergenerasjonsfamilier, men i visse tilfeller kan man nøye seg med et lavt antall små kjernefamilier hvor det er affiserte søskenpar. Denne formen for genforskning egner seg dersom det er snakk om mendelsk arvegang. Målet er å påvise spesifikke kromosomområder der de syke har samme genetiske fingeravtrykk, ettersom man antar at ett eller flere sykdomsgener da må være lokalisert i fysisk nærhet av den/de aktuelle markøren. Noen ganger undersøkes hele arvestoffet (fullgenomscreening). Genetisk kobling angis med LOD-skåre, som er et statistisk mål på sannsynligheten for at en bestemt markør er koblet med sykdomslocus. Når en positiv kobling er funnet starter en tidkrevende jakt på mulige sykdomsgener og tilhørende DNA-forandringer i det aktuelle kromosomlocus. Koblingsstudier er lite sensitive for gener med liten effekt, dvs. sårbarhetsgener som gir en begrenset økt risiko for sykdom.

I *assosiasjonsstudier* sammenliknes en pasientgruppe med en kontrollgruppe (kassus-kontroll-design), og man ser om noen mutasjoner går igjen hos de med sykdommen. Her trengs ingen hypotese om arvegang, og slike studier egner seg i forskning på sykdommer som ikke skyldes enkeltgener. Man undersøker direkte ulike varianter (alleler) av hypotetiske sykdomsgener, for å bestemme om ett spesifikt allel og en spesiell sykdom samvarierer på gruppe- eller populasjonsnivå. Dessverre er funnene ofte vanskelig å tolke, og ved publisering blir ofte de med positive funn foretrukket foran de med negative. I tillegg har mange av disse studiene begrensninger. Noen har små tallmaterialer, ingen korreksjon for multippel testing eller uklar inndeling i undergrupper av migrene.

MIGRENE

FHM

Siden CACNA1A i 1996 først ble beskrevet som årsak til en del av de med FHM, har det blitt gjort mange enkeltstudier som har bekreftet dette funnet, og man har funnet at både ATP1A2 og SCN1A er kan være årsak til FHM. Flere oversiktsartikler sammenfatter disse funnene, og konkluderer med at dette er noe vi vet med stor sikkerhet. To artikler jeg særlig vil nevne er en oversiktsartikkel om FHM av Barrett et al fra 2008(46), og en oversiktsartikkel om migrene og genetikk av Maagdenberg et al.(47) Den første tar meget grundig for seg det som er gjort av forskning om patofysiologien bak FHM og det man hittil har funnet ut om de tre genene som er assosiert med denne sykdommen. Den andre går grundigere inn på å diskutere de funksjonelle konsekvensene av mutasjoner i disse genene. Det som er interessant er at på hvert sitt vis kan mutasjoner i disse tre genene føre til at det blir økt glutamat og kalium i den synaptiske spalte.

Mutasjoner i CACNA1A kan gi endret funksjon av Ca⁺⁺-kanal og økt glutamatfrigjøring fra kortikale neuroner. Mutasjoner i ATP1A2 gir forandring i Na/K-pumpen som reduserer opptaket av Kalium og glutamat fra den synaptiske spalte. Mutasjon i gen som koder for Na-kanal (SCN1A) kan gi hypereksitabilitet og øke utskillelse av neurotransmittorer. Økt glutamat og kalium i den synaptiske spalte har vist seg å kunne lede til cortical spreading depression. Dette er en bølge av depolarisering av cellemembranen i neuroner og gliaceller som sprer seg sakte over cortex. Den følges av en forlenget inhibisjon av spontan neuronaktivitet. Dette kan gi endringer i blodstrømmen som igjen kan gi symptomer på migrene.

CACNA1A migrene utenom FHM

I dette avsnittet omtales primærstudier som ser på forholdet mellom CACNA1A og migrenevarianter som ikke er FHM. Tre koblingsstudier er gjort. Den første av May et al i -95.(49) Den ser på totalt 170 fammedlemmer, hvorav 23 har MA og 93 MO. Det er en litt liten studie. Lod-score var på 1,38. Denne kunne nesten utelukkende forklares av én familie. De skiller ikke på MA og MO i analysen. Den har god beskrivelse av genetisk metode. I neste studie av Terwindt et al 2001(48) ble 492 av 937 tilgjengelige nederlandske familiemedlemmer undersøkt. Disse var fordelt på 36 familier, og 254 hadde migrene. At deltakelsen ligger på under 50 % svekker studien, og burde vært diskutert. Her kan man ikke utelukke seleksjonsbias. Det ble gjort separate analyser for MA og MO. Man undersøkte på seks informative mikrosatelittmarkører og på nedarving av alleler fra foreldrene hos søsken.

Nomalt vil hos søsken 25% arve de samme, 50% arve en lik og 25% ikke arve noen like. Hvis denne balansen er forskjøvet mot økt lik nedarving hos søsken som alle har sykdom, taler dette for en genetisk komponent i dette genet er assosiert med sykdommen. Dette ble det også undersøkt for, og søsken med MA var det 50% som arvet to like alleler. Lod score for gruppen med migrene med og uten aura var 1.22, mens den for gruppen med aura var 1.41. 1.22 kan utelukkende forklares av andelen med aura i denne gruppen.

I den tredje studien av Noble-Topham et al fra 2002(50) ble det tatt utgangspunkt i 64 canadiske familier. Her ble 527 av 583 intervjuet, men av kun 435 ble det tatt blodprøver til genetisk analyse. 237 ble diagnostisert med MA og 66 diagnostisert med MO. Her ble ikke funnet assosiasjon med MA. Det ble også gjort subanalyser av de med to eller tre generasjoner med MA, med tanke på at disse ville ha høyere LOD-score, uten at dette stemte. Lod-score tilsvarte 0 i alle analysene. Alle studiene har basert diagnosen på IHS-kriterier, og gjort intervjuer av studieobjektene. FHM-familier ble ekskludert og PCR ble benyttet som genetisk metode.

Koblingsstudier krever ganske høye antall undersøkte for å være pålitelige. Den første av disse har litt for begrenset materiale. De to siste studiene er omtrent like stor i antall, men det er betydelig høyere deltakerandel i den av Noble-Topham. Den genetiske analysen med mikrosatelittmarkører er gjort på tilsvarende måte i de tre. Alle studiene har vektlagt at det skal være familiær opphopning av sykdommen i de familiene som er valgt ut. Dette er viktig for pålitelige resultater i koblingsstudier, selv om det også kan gi en viss seleksjonsbias.

De to første har Lod-score på hhv 1.38 for all migrene og 1,41 for MA. Ofte krever man en Lod-score på 3 for at noe skal regnes som sikkert. Når det er snakk om å detektere en liten assosiasjon kan man godta en meget lavere Lod-score for å si at vi ikke kan utelukke en sammenheng. Lod-score på ca 1,4 tilsvarer en LR på 24:1. Videre er det gjort en del studier som sammenlikner mutasjoner i CACNA1A, kjent fra FHM, med de med vanlig migrene. Problemet med disse i forhold til å dra en konklusjon om sammenheng mellom CACNA1A og de vanlige formene for migrene, er at de begrenser seg til å si noe om allerede kjente mutasjoner, og det kan alltid finnes ukjente mutasjoner som spiller en rolle. Ingen av de studiene jeg har sett på har klart å detektere en sammenheng mellom kjente FHM-mutasjoner i CACNA1A og vanlig migrene(137, 138)

Det er gjort to studier på både CACNA1A og ATP1A2. Den første er en veldig liten studie(139) med bare 50 syke og 40 kontroller. De syke er fordelt på forskjellige varianter av migrene. De ønsker å se på vanlige typer av migrene, og ikke FHM. Likevel har de inkludert 3 pasienter med hemiplegisk migrene og ukjent biologisk familie. Dette gir usikkerhet i en så

liten studie. De har ikke oppgitt en grundig beskrivelse av genetisk metode, annet enn at alle 47 exoner i CACNA1A og alle 22 exoner i ATP1A ble undersøkt. De konkluderer med at ingen mutasjoner er funnet i de to genene. Denne studien er vanskelig å tillegge stor vekt. Det som gir den størst kreditabilitet er at konklusjonen er den samme i den andre, langt bedre, studien(56). Dette er en stor og grundig koblingsstudie. 643 av 736 inviterte deltok. 362 ble diagnostisert med MA. Bare 7 familiene fikk lod-score på over 0 for CACNA1A, og tilsvarende bare 5 familier for ATP1A2. Det er fint å få en stor studie som tar for seg ikke-hemiplevisk MA, da dette er den fenotypen som man har sterkeste indikasjoner for at er linket med disse genene, med unntak av FHM, selvfølgelig.

Med så motstridende resultater er det vanskelig å trekke en eksakt konklusjon. Summen av disse studiene kan tyde på at eventuelle mutasjoner i CACNA1A er mer sannsynlig assosiert med MA enn med MO. Og hvis det er en assosiasjon med MA, er det mye som tyder på at det ikke er de samme mutasjonene som de man kjenner fra FHM. Uansett må det være snakk om genetisk heterogenitet. Hvis vi antar at det er en liten assosiasjon her, vil det også være interessant å vite om mutasjon i CACNA1A gir en liten risiko for mange til å utvikle MA, eller om den gir en stor risiko i noen få migrene-familier. Studien av May et al nevnt over kan tyde på det siste.

ATP1A2 migrene utenom FHM

Som nevnt over er det gjort noen studier som ser på både CACNA1A og ATP1A2 i forhold til migrene. I tillegg til disse er det gjort et par studier som kun ser på ATP1A2. En av disse tar for seg to familier med MA, hvor man i forbindelse med en større studie finner ATP1A2-mutasjoner som ikke gjenfinnes hos kontrollene(55). Her har de konkludert med at siden de finner mønster for nedarving av to mutasjoner i ATP1A2 i de to familiene, som passer med nedarving av MA, så er det sannsynlig at disse mutasjonene er årsak til migrenen. Disse mutasjonene finnes ikke hos noen av de 520 kontrollene. Dette er absolutt en studie som taler for at det finnes noen grad av assosiasjon med disse mutasjonene, men med kun to familier kan vi ikke bombastisk si at disse mutasjonene gir migrene uansett. Vi kan ikke utelukke at flere gener eller andreårsaksforhold spiller inn.

En annen studie med kasus-kontroll-design ser på vanlige ATP1A2-polymorfismer hos 284 pas med MA og 241 kontrollere, og finner ikke signifikante forskjeller på de to gruppene. Det er en styrke ved studien at de ser på kun MA, fordi denne har sterkere genetisk komponent enn MO. På bakgrunn av denne studien kan vi ikke utelukke at sjeldnere genvarianter av ATP1A2 kan bidra til patofysiologien bak MA. Selv om populasjonene er

relativt store, kreves ideelt enda større materialgrunnlag for å konkludere når det er snakk om sykdommer med multifaktorielle årsaksforhold.

I forhold til ATP1A2 i relasjon til ikke-FHM-migrener, blir konklusjonen noe av det samme som for CACNA1A. Enkelte studier tyder på en assosiasjon, men denne er ikke sterk nok til å bli gjenfunnet i alle studier. Det kan være tilfeldige funn i de studiene som bekrefter en sammenheng, eller mer sannsynlig et så multifaktorielle årsaksforhold at man må ha veldig store tallmaterialer for å kunne si noe.

5-HTTLPR

Her er det gjort flere genetiske analyser. Mange av disse er sammenfattet i to uavhengige oversiktsartikler, med metaanalyser. Schurks et al har skrevet artikkelen “5-HTTLPR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: a systematic review and meta-analysis” fra 2010(65). Her har de gjort en metaanalyse ut fra 10 studier som har sett på 5-HTTLPR-polymorfisme i relasjon til migrene. Det er en grundig oversiktsartikkel med klare, gode inklusjonskriterier og en tydelig oversikt over prosessen med utvelgelse av artikler. Det er god kontroll at to forskere har uavhengig av hverandre gjennomført søkene, og valgt ut litteratur. De har også tatt høyde for forskjellig fordeling av hhv s/s, l/s og l/l i forskjellige populasjoner og gjort separate analyser av europeiske og asiatiske studier. Funnene i metaanalysen viser en signifikant doblet risiko for migrene hos europeiske kvinner med S-allel, men ellers ingen assosiasjon verken for migrene med eller uten aura.

Den andre oversiktsartikkelen er av Liu et al og heter ”Association of 5-HTT gene polymorphisms with migraine: a systematic review and meta-analysis” fra 2011(66). Også denne har gode inklusjonskriterier, og god kontroll over utvelgelse av litteratur ved at flere forskere har gått gjennom søkene. De har også tatt med i betraktning at allelene fordeler seg forskjellig i forskjellige populasjoner. I tillegg til å se på 5-HTTLPR har de også sett på 5-HTT VNTR og 5-HTT. Metaanalysen bygger på 15 artikler. Også her er konklusjonen at europeiske kvinner med s-allel har en økt risiko for migrene, men at det ellers ikke er noen assosiasjon med 5-HTTLPR. I forhold til VNTR-polymorfisme finner de at dette er assosiert med migrene, men at SNP sr2020942 ikke er det.

Å gjøre en metaanalyse av ti-femten studier som tar for seg migrene med og uten aura i forskjellige deler av verden har åpenbart sine begrensninger i forhold til å komme til en ”sann” konklusjon. Særlig når det gjelder en sykdom med så stor variasjon i fenotype som migrene. Selv om de i disse studiene har analysert Europa og Asia hver for seg, kan det være etniske forskjeller i genetikk som ville kommet fram i et større materiale.

Det er en artikkel som har sett på sammenheng mellom anfallsfrekvens og genotype s/s av 5-HTTLPR.(67). Dette er en assosiasjonsstudie med kasus-kontroll-design som også konkluderer med at der ikke er noen risiko for å få migrene i det å ha s- eller l-alleler, men at de som har to s-alleler har økt anfallsfrekvens hvis de allerede har migrene. De undersøkte 150 pas med migrene, hvorav 92 hadde to s-alleler. Man kunne ønsket en større populasjon når man gjør genetisk analyse av en sykdom med multifaktorielle årsaksforhold. De har ikke presisert hvilken etnisk gruppe som er undersøkt, og siden fordeling av alleler varierer mellom forskjellige etniske grupper, burde dette vært kommentert. Her er bare 5 % av studiepopulasjonen som har genotype l/l, mens det i studier fra Europa er 20-40% som har denne genotypen. Standard genetisk analyse med PCR er benyttet. Til å vurdere frekvens av migrene har de benyttet et scoringsystem for anfallsfrekvens siste 6 mnd som gir ett poeng for inntil 10 anfall, to poeng for 11 til 20 anfall og 3 poeng for 21 anfall eller mer. Da finner de at gruppen med to s-alleler får 1,58+-0.77 (mean+-SD) og gruppen med s/l eller l/l får 1.28+-0.64. Det slås fast at dette er statistisk signifikant, uten at konfidensintervall er oppgitt. Det kan også diskuteres om scoringssystemet for anfallshyppighet er det mest hensiktsmessige. Kanskje hadde det vært bedre å la hvert migreaneanfall hos en pasient gitt ett poeng, og heller korrigert for eventuelle "uteliggere" i analysen.

Det kan med bakgrunn i metaanalysene ikke utelukkes at det ikke er en reell sammenheng mellom 5-HTTLPR-genotyper og utvikling av migrene, og de enkeltstudiene som har vist assosiasjon har vært tilfeldige. Alternativt er mønsteret for assosiasjon mer kompleks og avhengig av andre faktorer. Artikkelen som viser at antall s-alleler har noe å si for anfallsfrekvensen kan tyde på dette, selv om man skal være forsiktig med å tillegge funn i en enkelt artikkel alt for stor vekt, særlig med så begrenset populasjon som i denne artikkelen.

I forhold til å dra konklusjoner om serotonins rolle i migrene er nytten av disse studiene noe begrenset. De sier ikke noe om andre forhold som påvirker serotonin enn akkurat 5-HTTLPR som bidrar til ekspresjon av serotoninreseptoren. Andre gener vil spille inn på for eksempel serotonins funksjonelle effekt på reseptornivå, og andre faktorer i serotoninens fysiologi.

ANGST OG DEPRESJON

5-HTTLPR

På dette området er det gjort mye forskning de siste årene. En studie har funnet at 5-HTTLPR potensielt stressfulle livshendelser som kausal faktor til depresjon. Det er gjort to metaanalyser på området. Disse har begge konkludert med at det ikke er en sammenheng

mellom 5-HTTLPR, stressfulle livshendelser og depresjon. Det har skapt kritisk respons fra mange forskere. Statistikken og de tekniske metodene har ikke blitt kritisert, men det å bruke metaanalyser, men strenge inklusjonskriterier, for å bekrefte et slikt spm har mange reagert på. Inklusjonskriteriene har vært så strenge at kun et fåtall av de studiene som har blitt gjort har blitt tatt med. I forhold til ”stressfulle livshendelser” er det vanskelig å standardisere dette slik at det kan brukes i en metaanalyse. Det har også vært påpekt at mange av studiene som ligger til grunn for metaanalysen er veldig små. En grundig oversiktsartikkel gjennomgår den forskningen som er gjort på dette området, vurderer metaanalysene kritisk og gir også en sammenfatning av responsen som har kommet i kjølvannet av metaanalysene.(85) Etter en grundig gjennomgang av litteraturen, hvor de både tar for seg de som har kommet til positive og negative funn, konkluderer forfatterne med at man ikke kan konkludere negativt på grunnlag av de studiene som er gjort. Og at hvis man tar høyde for alle studier som er gjort, taler det for at s-allel av 5HTTLPR er assosiert med sentral stressregulering, og kan gi økt risiko for psykopatologi.

Det er forut for refererte metaanalyse publisert en oversiktsartikkel som gjennomgår mye av det som er gjort av forskning på 5-HTTLPR og stressfulle livshendelser(86). Den drøfter særlig hva tidspunktet for livshendelsene har å si for at man skal finne en sammenheng. Forfatterne her konkluderer med at særlig omsorgssvikt i barndommen potensieres av 5-HTTLPR som medvirkende årsak til kronisk depresjon i voksne alder.

Et åpenbart problem med å se på stressfulle livshendelser i forhold til genetikk og utvikling av depresjon, er at årsaksforholdene bak depresjon er multifaktorielle. I tillegg er det som nevnt tidligere vanskelig å standardisere hva en ”stressfull livshendelse” er fordi dette vil variere i stor grad fra person til person. Noen kan også ha en predisposisjon som disponerer dem for å oppleve stressfulle livshendelser. Denne predisposisjonen kan selvfølgelig også ha en genetisk komponent.

EPILEPSI

CACNA1A

Det er gjort få studier som tar for seg CACNA1A i relasjon til epilepsi. Av de som hovedsakelig ser på epilepsi i forhold til CACNA1A er de siste fra 2002. I 2001 publiserte Chioza et al en koblingsstudie over kasus-kontroll-modell(107). Denne studien ser på alfa1-subenheten av CACNA1A og hvordan denne influerer på idiopatisk generalisert epilepsi (IGE). De undersøkte fire SNPs, hvorav en viste allelisk assosiasjon med epilepsi. 376 med

sykdom, 400 kontroller. Denne SNPen gir ikke noen funksjon i seg selv, men kan tyde på at mutasjoner i nærheten har noe å si.

De samme forfatterne gjorde året etter en kontrollstudie med noe større materiale(109). Her fant de i tillegg at to andre SNPs var assosiert med IGE.. Ingen av disse gir en funksjonell signifikant variant, så mye tyder på at den delen av genet man leter etter er i nærheten av disse SNPene, og ikke akkurat i dem. At de alle lå i nærhet til hverandre i genet støtter denne tanken. Man må alltid være oppmerksom på at når forskere skal etterprøve sine egne funn, vil de ha en tendens til å foretrekke funn som passer med det de har funnet før.

Et annet forskerteam har ikke klart å reprodusere disse resultatene(140). Men det er verdt å nevne at deres metode for å velge ut forskningsobjekter har skilt seg fra de undersøkelsene de skulle etterprøve. Derfor har sammensetningen av syndromer under IGE blitt veldig forskjellig. For eksempel var det 39% med JME i denne studien, mot 17% i de to andre. Denne forskjellen kan i seg selv bidra til at man kommer fram til forskjellig resultat, og det burde forfatterne ha diskutert. Denne siste studien har også et noe mindre tallmateriale.

De senere år har det blitt gjort flere case-reports og beskrivelse av familier som beskriver epilepsi i forbindelse med FHM, og som påviser mutasjon i CACNA1A hos de det gjelder(141-143)

ATP1A2

Det er ikke gjort mange enkeltstudier som ser spesifikt på epilepsi og ATP1A2. I forhold til BFIC har det vært gjort noe. En case-report har beskrevet en familie med FHM og BFIC, hvor alle familiemedlemmer med en eller begge av disse sykdommene hadde mutasjon i ATP1A2(121). Selv om det er en mulighet for at dette er tilfeldige funn, kan man ikke ignorere denne artikkelen når man skal vurdere sammenheng mellom ATP1A og epilepsi.

En studie gjort på 12 italienske familier med BFIC viste at ingen hadde assosiasjon med mutasjon i ATP1A2. Studien er grundig gjennomført, men problemet er at tallmaterialet er for lite. Epilepsi og de forskjellige epilepsisyndromene har så multifaktorielle årsaker at man ville trenge et meget større materiale for å utelukke at ingen familier med BFIC har en nedarvet gendefekt i ATP1A2(123). I Belgia har man av 20 familier med migrene og epilepsi funnet av 2 av dem har mutasjon i ATP1A2(122).

Med et såpass begrenset grunnlag er det vanskelig å trekke sikre konklusjoner i forhold til assosiasjon mellom ATP1A2 og epilepsi. Enkelte caser tyder på at der kan være en assosiasjon for noen, men at dette er en sterk og veldig viktig assosiasjon har vi ikke i det hele

tatt grunnlag for å si. Det kan også hende at ATP1A2 kun spiller en rolle i syndromer med både migrene og epilepsi.

SCN1A

Det er gjort mange studier på assosiasjon mellom SCN1A og epilepsi de siste 10 årene. Jeg har sett på fire grundige oversiktsartikler som har tatt for seg kritisk det som er gjort av forskning på området(115-118). De finner alle at det er en klar sammenheng mellom SCN1A-mutasjonere og Dravet og GEFS+. Den ene av disse oversiktsartiklene(117) peker også på en sammenheng mellom SCN1A og et syndrom som likner på Dravet, men uten myoklone anfall. Dette heter Intractable childhood epilepsi with GTC. Det dreier seg i all hovedsak om dominante sykdommer. I 90 % av tilfellene av Dravet er mutasjonen nyoppstått, og ikke nedarvet fra noen av foreldrene.

Sammenhengen mellom SCN1A og epilepsi synes således ikke å være omstridt i fagmiljøet. Spørsmålet er heller hvordan mutasjoner i genet for en Na-kanal gir epilepsi.

GENETISKE STUDIER OM MIGRENE OG ANGST/DEPRESJON

En stor tvillingsstudie fra 2009(144) viser genetisk sammenheng mellom migrene og depresjon, men også at miljøfaktorer spiller en felles rolle i etiologien bak de to sykdommene. De har stort tallmateriale med 758 monozygote og 306 dizygote par. Denne studien har dessverre viktige begrensninger. Diagnose av både migrene og depresjon baserer seg på selvrapporing. De skiller ikke på MA og MO. Bare kvinner er tatt med. Aldersspennet på undersøkelsesobjektene sprer seg over mange år, og siden både diagnose og behandling for begge sykdommene har utviklet seg mye de siste tiårene, er det ikke sikkert funnene er konsistente.

En populasjonsstudie fra 2010 viser også at en felles genetisk faktor mellom migrene og depresjon er sannsynlig. Her har de kun sett på MA og holder seg dermed til den sterkeste teorien om assosiasjon. Dette er en stor og meget pålitelig studie. Forfatterne har brukt klar og grundig diagnostikk med to skalaer for å diagnostisere depresjon. De bruker veletablerte metoder for å beregne arvelighet ved hver av sykdommene. Så på arvelighet hos de med A og MO i forhold til depresjon. Det viste seg at arveligheten sank betraktelig mer hos de med MA enn de med MO når man korrigerer for arvelighet ved depresjon. Dette tyder på en felles genetisk faktor for migrene med aura og depresjon. Vi må ta med en relativt stor statistisk usikkerhet i beregningen. Arveligheten av MA er funnet til 0.96, noe som er langt høyere enn

andre studier har vist, og et 95% konfidensintervall fra 0.51 til 1.00, noe som gjør tallene noe usikre.

En studie som ser på både migrene og angst i forhold til s-allelet av 5-HTTLPR finner at s-allelet er assosiert med angst uavhengig av migreneforekomst, og at det således ikke er en genetisk assosiasjon mellom migrene og angst(145). Noe av problemet med denne studien er at den bygger på for lite tallmateriale til å egentlig kunne detektere en slik assosiasjon.

GENETISKE STUDIER OM MIGRENE OG EPILEPSI

Det har blitt gjort få genetiske studier av interesse som ser på sammenhengen mellom migrene og epilepsi.

DISKUSJON

HVOR VIKTIG ER GENETIKK VED MIGRENE?

Det finnes altså en variant av migrene som er autosomal dominant. Denne kalles familiær hemiplegisk migrene, og det er funnet tre aktuelle gener som kan gi denne sykdommen. De vanligste formene av migrene, både med og uten aura, har derimot multifaktorielle årsaksforhold, hvor genetikk spiller en vesentlig rolle. Det er lokalisert gener på forskjellige genomiske steder, som sammen med miljøfaktorer gjør at noen er tilbøyelig til å få migreaneanfall. Men som det fremgår av de tidligere delene av denne oppgaven er funnene motstridende for de fleste gener det er undersøkt for. En forklaring på at genetiske studier av migrene ofte ikke reproduseres, er at noen få genpolymorfismer er testet ofte for assosiasjon i relativt små populasjoner hvor bare noen få har migrene som stammer fra mutasjoner det er testet for, mens det for de fleste andre er andre årsaker til migrenen. Dette svekker kraften til mange av de studiene som prøver å finne signifikante forskjeller i gener hos de med migrene og de uten. Man kan både tenke seg at det finnes enkeltgener som er utslagsgivende for enkelte personer eller familier, men også at samspill mellom flere gener kan spille inn. I begge disse tilfellene er det vanskelig å påvise sammenhengen uten veldig stort materiale. Det er nylig publisert en stor assosiasjons studie, som har vist en genvariant av betydning for vanlig migrene og det et pågående internasjonalt samarbeid for å kartlegge andre tilgrunnliggende genetiske aspekter ved migrene også i relasjon til komorbide sykdommer(146). Dette er et viktig arbeide for å bedre forstå patofysiologien bak utviklingen av migreaneanfall, og dermed finne hvilken profylaktisk medisin som kan ha effekt.

PATOFYSIOLOGIEN BAK MIGRENE

Den senere tid har det blitt klart at "cortical spreading depression" (CSD) er viktig i utviklingen av migreaneanfalle(147). Dette er et fenomen som består av en kort fokal neuronal eksitasjon, etterfulgt av en langvarig depresjon av neuronaktivitet som sprer seg til omliggende områder i cortex med en hastighet på 3 mm pr minutt. Økt plasmanivå av glutamat og aspartat(eksitatoriske transmittorer) og hemmet habituasjon av evokerte potensialer med forskjellige sensoriske modaliteter tyder på at økt neuronal aktivitet er involvert i patofysiologien bak migrene. Det er vist at mange ting kan forårsake CSD. Det kan induseres eksperimentelt ved kortikal traume, høy ekstracellulær konsentrasjon av kalium eller glutamat, hemming av na/k atpase og en rekke andre stimuli (148).

En annen ting som har vært i fokus med tanke på utviklingen av migrene er det serotonerge system. Muligheten til 5-HT(serotonin) til å inducere kranieell vasodilatasjon har lenge vært tenkt som en av mekanismene som er involvert i migrenepatofysiologi. Dokumenterte endringer i serotoninmetabolisme og i sentrale serotonin-medierte responser i løpet av og mellom migreaneanfall har ført til forslag om at migrene er en konsekvens av sentral neurokjemisk ubalanse som involverer lav serotonerg disposisjon. Nylige undersøkelser viser at lav 5-HT fasciliterer aktivering av trigeminovaskulær smertevei som er induert av CSD. Man har tenkt på denne linken siden det ble funnet at man har økt urinutskillelse av 5-HIAA(serotonins hovedmetabolitt) under et migreaneanfall. I tillegg har lav 5-HT og høyt 5-HIAA blitt målt i plasma under migreaneanfall. Man tror denne ubalansen er skapt i hjernen, og denne teorien er styrket av at det også er påvist økt 5-HIAA i CSF. Disse observasjonene bidrar til en hypotese om at kronisk lav 5-HT-disposisjon kan være det biokjemiske grunnlaget bak migreneetiologi, og at en plutselig økning i utskillelse er en del av det som trigger et migreaneanfall. Fysiologiske studier har funnet den økte intensitetsavhengighet i amplituden for auditive og visuelle "evoked potentials" interiktalt hos migrenepasienter, et trekk som er indikerer serotonin-transmisjon og unormal prosessering av kortikal sensorisk informasjon. Før og under migrenenfallet normaliseres det kortikale "evoked potensialet" (fra å være vedvarende for lavt), som tyder på at kortikal eksitabilitet øker til normale nivåer. Et annet funn som støtter denne hypotesen er at medisiner som gir økt utskillelse av serotonin kan provosere migreaneanfall. Det samme kan SSRI, som er serotinerge reopptakshemmere. Likevel vil 5-HT gitt under et anfall kunne stoppe anfallet. Smertedelen av migreneprosessen krever aktivering av smertesensitive trigeminovaskulære fibre som initierer den nociceptive responsen gjennom frigjøring av vasodilaterende substanser. Slik aktivering kan bli induert av CSD.

GENER OG PATOFYSIOLOGI

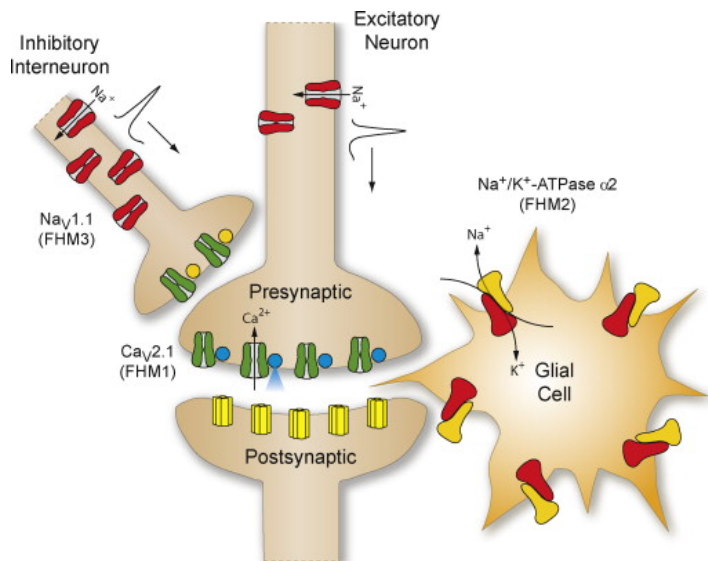
Vi vet ganske mye om hvordan FHM oppstår, på bakgrunn av de genene som er funnet å være viktig for å utvikle sykdommen. Når det gjelder vanlig migrene er bildet mer sammensatt. Som nevnt kan det virke som om mutasjoner i i hvert fall to av disse tre genene kan bidra til å utvikle migrene i enkelte familier med opphopning av vanlig migrene. Dette kan tyde på at det er de samme mekanismene som ligger bak utvikling av FHM og mer vanlige former for migrene. Det er vist at mutasjoner i alle de tre FHM-genene kan gi endringer i hjernen som igjen kan gi CSD(46).

1. CACNA1A-mutasjoner har vist seg å gi tap av funksjon. Mutasjoner kan gi økt glutamatfrigjøring fra kortikale neuroner.

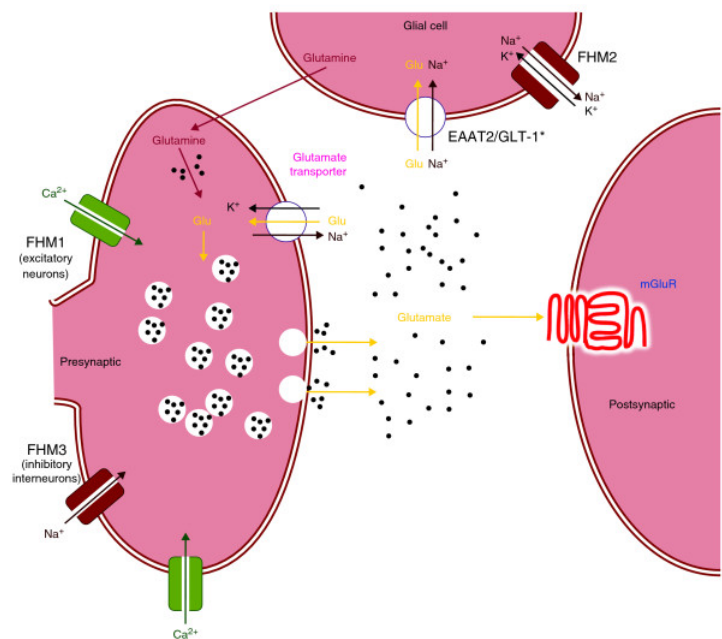
2. Mutasjoner i ATP1A2 gir forandring i Na/K-pumpen som reduserer opptaket av Kalium og glutamat fra den synaptiske spalte.

3. Mutasjoner i SCN1A, som koder for Na-kanal kan gi hypereksitabilitet og øke neurotransmitterutskillelse.

I en stor genomwide studie av pasienter med vanlig migrene har man funnet at en genvariant, rs1825740, stimulerer ekspresjon av metadherin. Dette proteinet nedregulerer eksitatorisk aminosyretransporter 2, som er hovedtransporter av glutamat i hjernen. Dette gir igjen akkumulering av glutamat i den synaptiske spalte, og støtter hypotesen om at akkumulert glutamat bidrar til utvikling av migrene-



Fra "Familial hemiplegic migraine" av Barrett et al. (46)



Fra "Towards an understanding of genetic predisposition to migraine" av Anttila et al. (149)

anfall(149). Dette tyder også på at man kommer nærmere å se sammenheng mellom patofysiologien bak FHM og vanlig migrene, for en slik økning i glutamat er det som er resultatet av de ovennevnte mutasjonene.

I forhold til serotonin, er det 5-HTTLPR(gen for serotonintransporter) som har fått det største fokuset. Som nevnt tidligere har metaanalyser konkludert med at det ikke finnes genetisk sammenheng mellom 5-HTTLPR-genotyper og utvikling av migrene, men også her gjelder det at det er vanskelig å finne en assosiasjon siden migrene har multifaktorielle årsaker, og mange gener er involvert. Vi må også være oppmerksomme på at andre mekanismer som påvirker det serotonere system, hvor andre gener spiller en mer vesentlig rolle, også kan være involvert i patofysiologien bak migrene.

MIGRENE OG DEPRESJON

At sammenhengen mellom migrene og angst/depresjon er tilstedeværende er det liten tvil om. Om det er snakk om en felles etiologisk faktor eller at den ene eller andre sykdommen i seg selv kan bidra til utviklingen av den andre har vært diskutert. Dysfunksjon i serotonerge systemer er vist både ved migrene og flere psykiske lidelser, og har dermed brakt diskusjonen over mot at dette kan være en felles etiologisk faktor. Depresjon er en sykdom med lav serotoninaktivitet i hjernen(18). Dette er interessant i forhold til migrene, siden man også her har funnet at kronisk lav serotonin-disposisjon har noe å si for utviklingen. De fleste antidepressiver søker å stabilisere 5-HT neurotransmisjon, og TCA har vist seg å fungere som migreneprofylakse med en mindre dose enn den som brukes mot depresjon(150). Triptaner er selektive serotoninreseptoragonister. Disse gir vasokonstriksjon og modulerer trigeminovaskulær nocicepsjon. Triptaner(sumatriptan) reduserer 5-HT-syntesehastighet når det gis som behandling til migreaneanfall innen 6 timer.

Tilstedeværelse av s-allel av 5HTTLPR-genet gir redusert 5-HT opptak som igjen gir forlenget serotonerg aktivitet. Derfor har dette genet vært spesielt i søkelyset. Men også andre faktorer kan påvirke serotoninssystemet, direkte eller indirekte. Både når det gjelder migrene og depresjon er forskningen motstridende hva angår assosiasjon med korte alleler av 5HTTLPR. Selv om man nok kan tolke forskningen dit hen at assosiasjonen er tilstedeværende ved depresjon, og ikke kan utelukkes ved migrene, er det vanskelig å dra bastante konklusjoner om genetisk sammenheng mellom de to sykdommene på grunnlag av den forskningen som foreløpig foreligger. Men de patofysiologisk felles trekkene er der, og det vil være interessant å se på andre gener som påvirker serotoninmetabolisme. Ettersom både migrene og depresjon er polygene sykdommer, er det sannsynlig at flere forskjellige

gener gir litt økt sannsynlighet for utvikling av de to sykdommene. Ved å fokusere på felles ”pathways” kan forskere gjøre progresjon innenfor to sykdommer samtidig.

Det som kanskje skiller depresjon og migrene patofysiologisk, når det gjelder serotonin, og lavt nivå av dette, er at migreaneanfallene kommer ved unormal *økning* i serotonin(150). Man kunne tenkt seg at det er en genetisk sammenheng mellom depresjon og migrene, hvor s-alleler av 5HTTLPR-genet ga økt risiko for begge sykdommene, men foreløpig har man ikke klare holdepunkter for at dette er aktuelt for migrene. Det vil kanskje også være vanskelig å få dette bekreftet om det skulle være slik, pga de mange faktorene og genene som spiller inn i migrenepatofysiologien. At et lavt grunnivå av serotonin er en felles faktor i utviklingen av disse to sykdommene og bidrar til den økte komorbiditeten er sannsynlig, og kanskje må man se på andre ting som påvirker serotoninmetabolismen før man kan si mer om evt felles genetikk bak disse sykdommene.

MIGRENE OG EPILEPSI

Assosiasjonen mellom migrene og epilepsi har vært i fokus lenge. Begge sykdommene er nevrologiske anfallssykdommer, og er karakterisert av en del fellestrekk både i klinikk og behandling. Post”iktal” lethargi, påvirket bevissthet, synsforstyrrelser, visuelle og hormonelle triggere, svimmelhet, parestesi er vanlig i begge tilstandene(151). Det er som nevnt også gode holdepunkter for en epidemiologisk assosiasjon mellom de to sykdommene. De to sykdommene observeres oftere i samme individ enn det som kan forklares av tilfeldighet. Man må ta med i betraktning at mye av litteraturen bygger på studier fra tertiær og sekundære helsesektorer, siden det i slike settinger er økt risiko for komorbiditet(147).

Når to sykdommer opptrer sammen, i større grad enn det som kan forklares av tilfeldigheter, kan man i forhold til etiologi tenke seg at enten er den ene sykdommen en risikofaktor for den andre, eller omvendt, eller så er det en felles risikofaktor for de to sykdommene. At studier har vist at assosiasjonen mellom migrene og epilepsi er bidireksjonal taler for at det i dette tilfellet er en eller flere felles etiologiske faktorer, heller enn at sykdommene er en risiko for hverandre.

Patofysiologiske relasjoner mellom migrene og epilepsi har blitt diskutert. Man har lenge visst at fokal eller generalisert hypereksitabilitet spiller en rolle i epileptogenesen. Som nevnt over har man senere funnet ut at det samme gjelder for migrene. Forstyrrelse i eksitabiliteringsstatus kan være en viktig patogenetisk faktor for migrene, antakeligvis gjennom å senke terskelen for CSD. Forandringer i ione-kanaler, og redusert magnesium er noen av de faktorene som kan bidra til dette. CSD ble først observert som et patofysiologisk

fenomen under epileptiske anfall. En studie av humant epileptisk nervevev viser økt eksitabilitet induisert ved elevvert k^+ ekstracellulært, en situasjon som skjer som resultat av CSD. Eksperimentelt induisert CSD i humant neocortikalt vev kunne inducere "sharp potentials"(147). Dette støtter hypotesen om felles patofysiologisk faktor hos de to sykdommene.

Enkelte antiepileptiske medisiner som virker modulerte på neuronaktivitet har vist god effekt som forebyggende migrenemedisin. Dette bekrefter den patogenetiske linken fra en klinisk synsvinkel. Den eksakte virkningen er ikke fullstendig kjent, men flere av disse medisinene(topiramet og valproat) har vist å redusere CSD i rottehjerner(152). Disse brukes både som migreneprofylakse og som epilepsimedisin. Valproat øker konsentrasjon av GABA ved å hemme GABAtransaminase, øker kalium, reduserer sentral trigeminal aktivering og slår av fyringen av 5ht-neuroner, som er med på å kontrollere hodepine. Topiramet kan påvirke aktiviteten til spenningstyrte Na og Ca -kanaler og GABA-reseptorer.

Når det gjelder felles genetisk faktorer som kan bidra til utvikling av migrene og epilepsi har det vært de tre FHM-genene som har skilt seg ut. Det er interessant at mutasjoner i alle disse tre kan gi opphav til epilepsi, ved andre eller like mutasjoner som de som gir migrene.

Når det gjelder CACNA1A finnes det 17 kjente mutasjoner i dette genet som kan gi FHM. Noen av disse kan også gi epilepsi.(153). Det har blitt beskrevet familier med både FHM1 og epilepsi. Trolig er mekanismen bak at disse mutasjonene kan gi epilepsi at det gir påvirkning av Ca^{++} -kanal. Denne er i stor grad uttrykt i hjernen og er med på den strenge reguleringen av neurotransmittorer. Affeksjon av denne kan dermed bidra til endret eksitasjon og inhibisjon. Den eksakte mekanisme er ikke kjent, og er mest sannsynlig multifaktoriell, men man antar at det er relatert til svekket funksjon av spenningsavhengig P/Q Ca -kanal som igjen gir endring i nervecelleksitabiliteten.

I forhold til ATP1A2 har vi ikke så klare funn på at mutasjoner her også kan gi epilepsi, som for de andre FHM-genene. Det er likevel sannsynlig at slike mutasjoner i enkelte tilfeller kan gi epilepsi, og da er trolig mekanismen via CSD.

Mutasjoner i SCN1A kan derimot i mange tilfeller gi epilepsi. Både mutasjoner som gir tap av funksjon, og tillegg av funksjon i Na -kanal er beskrevet å kunne gi epilepsi(115). Na -kanaler er essensielle for initiering av aksjonspotensiale i neuroner. De mest alvorlige fenotypene(SMEI) er forårsaket av mutasjoner som gir tap av funksjon. Dette er gjerne missense eller rammeskiftmutasjoner. Svekket kanalaktivitet gir økt persisterende strøm. Normalt vil de spenningsavhengige Na -kanalene raskt åpne i respons til endret

membranpotensiale, og inaktivere raskt og redusere til 1 % av max strøm. Noen mutasjoner gir et nivå av persisterende strøm på 2-5 ganger høyere, med 2-5 % av maks strøm. Man tenker seg at denne persisterende strømmen reduserer depolariseringsterskelen som trengs for firing, noe som resulterer direkte i hypereksitabilitet, og dispisjon for epilepsi. En vanlig mekanisme ved tillegg av funksjon er at mutasjoner kan gjøre at kanalen har kortere tid i inaktivert stadium. Dette gjør at de lettere kan åpnes som respons til depolarisering, og gir også hypereksitabilitet(115).

Man kan spørre seg hvordan det kan ha seg at mutasjoner i flere gen kan gi epilepsi hos noen og migrene hos noen. Særlig når det kan være holdepunkter for at mekanismen bak utviklingen av sykdommene er den samme. Det man kan tenke seg er at det som er felles er en økt tendens til CSD, men at det er andre faktorer hos en person som gjør denne tilbøyelig til å utvikle epileptisk aktivitet fra CSD.

REFERANSER

- (1) Olesen J. The International Classification of Headache Disorders. *Headache* 2008 May;48:691-693.
- (2) Levav I, Rutz W. The WHO World Health Report 2001 new understanding--new hope. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2002;39:50-56.
- (3) Dueland AN, Leira R, Burke TA, Hillyer EV, Bolge S. The impact of migraine on work, family, and leisure among young women -- a multinational study. *Curr Med Res Opin* 2004 Oct;20:1595-1604.
- (4) Diener HC, Kuper M, Kurth T. Migraine-associated risks and comorbidity. *J Neurol* 2008 Sep;255:1290-1301.
- (5) Lafitte C, Even C, Henry-Lebras F, de TB, Autret A. Migraine and angina pectoris by coronary artery spasm. *Headache* 1996 May;36:332-334.
- (6) Uyarel H, Erden I, Cam N. Acute migraine attack, angina-like chest pain with documented ST-segment elevation and slow coronary flow. *Acta Cardiol* 2005 Apr;60:221-223.
- (7) Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005 Feb 22;64:614-620.
- (8) Rosamond W. Are migraine and coronary heart disease associated? An epidemiologic review. *Headache* 2004 May;44 Suppl 1:S5-12.
- (9) Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med* 2007 Apr 23;167:795-801.
- (10) Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006 Jul 19;296:283-291.
- (11) Winsvold BS, Hagen K, Aamodt AH, Stovner LJ, Holmen J, Zwart JA. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study. *Eur J Neurol* 2011 Mar;18:504-511.
- (12) Carerj S, Narbone MC, Zito C, et al. Prevalence of atrial septal aneurysm in patients with migraine: an echocardiographic study. *Headache* 2003 Jul;43:725-728.

- (13) Hagen K, Einarsen C, Zwart JA, Svebak S, Bovim G. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51 050 adults in Norway. *Eur J Neurol* 2002 Sep;9:527-533.
- (14) Aamodt AH, Stovner LJ, Langhammer A, Hagen K, Zwart JA. Is headache related to asthma, hay fever, and chronic bronchitis? The Head-HUNT Study. *Headache* 2007 Feb;47:204-212.
- (15) Kurth T, Holtmann G, Neufang-Huber J, Gerken G, Diener HC. Prevalence of unexplained upper abdominal symptoms in patients with migraine. *Cephalalgia* 2006 May;26:506-510.
- (16) Adeney KL, Williams MA, Miller RS, Frederick IO, Sorensen TK, Luthy DA. Risk of preeclampsia in relation to maternal history of migraine headaches. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005 Sep;18:167-172.
- (17) Bank J, Marton S. Hungarian migraine epidemiology. *Headache* 2000 Feb;40:164-169.
- (18) Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1990 Sep;47:849-853.
- (19) Beghi E, Allais G, Cortelli P, et al. Headache and anxiety-depressive disorder comorbidity: the HADAS study. *Neurol Sci* 2007 May;28 Suppl 2:S217-S219.
- (20) Ratcliffe GE, Enns MW, Jacobi F, Belik SL, Sareen J. The relationship between migraine and mental disorders in a population-based sample. *Gen Hosp Psychiatry* 2009 Jan;31:14-19.
- (21) Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag Health Study. *Eur J Neurol* 2003 Mar;10:147-152.
- (22) Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders--a national population-based study. *Headache* 2008 Apr;48:501-516.
- (23) Molgat CV, Patten SB. Comorbidity of major depression and migraine--a Canadian population-based study. *Can J Psychiatry* 2005 Nov;50:832-837.
- (24) Kececi H, Dener S, Analan E. Co-morbidity of migraine and major depression in the Turkish population. *Cephalalgia* 2003 May;23:271-275.
- (25) Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KM. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology* 2000 Jan 25;54:308-313.
- (26) Ball HA, Samaan Z, Brewster S, et al. Depression, migraine with aura and migraine without aura: their familiarity and interrelatedness. *Cephalalgia* 2009 Aug;29:848-854.
- (27) Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A, et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT Study. *Cephalalgia* 2006 Jan;26:1-6.
- (28) Breslau N, Davis GC, Schultz LR, Peterson EL. Joint 1994 Wolff Award Presentation. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache* 1994 Jul;34:387-393.
- (29) Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003 Apr 22;60:1308-1312.
- (30) Devlen J. Anxiety and depression in migraine. *J R Soc Med* 1994 Jun;87:338-341.
- (31) Domingues RB, Costa EA, Silva A, Jr., et al. Correlation between migraine subtypes and depression. *Arq Neuropsiquiatr* 2008 Sep;66:485-487.
- (32) Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 1996 Oct;47:918-924.
- (33) Hauser WA, Annegers JF. Risk factors for epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1991;4:45-52.

- (34) Zaccara G. Neurological comorbidity and epilepsy: implications for treatment. *Acta Neurol Scand* 2009 Jul;120:1-15.
- (35) Andermann F. Migraine-epilepsy relationships. *Epilepsy Res* 1987 Jul;1:213-226.
- (36) Piccinelli P, Borgatti R, Nicoli F, et al. Relationship between migraine and epilepsy in pediatric age. *Headache* 2006 Mar;46:413-421.
- (37) Leniger T, von den DS, Isbruch K, Diener HC, Hufnagel A. Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy. *Headache* 2003 Jun;43:672-677.
- (38) Haan J, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, Stam AH, Ferrari MD. A review of the genetic relation between migraine and epilepsy. *Cephalalgia* 2008 Feb;28:105-113.
- (39) Ludvigsson P, Hesdorffer D, Olafsson E, Kjartansson O, Hauser WA. Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. *Ann Neurol* 2006 Jan;59:210-213.
- (40) Velioglu SK, Boz C, Ozmenoglu M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. *Cephalalgia* 2005 Jul;25:528-535.
- (41) Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995 Aug 26;311:541-544.
- (42) Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol* 1999 Oct;46:606-611.
- (43) Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999 Feb;45:242-246.
- (44) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988;8 Suppl 7:1-96.
- (45) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996 Nov 1;87:543-552.
- (46) Barrett CF, van den Maagdenberg AM, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine. *Adv Genet* 2008;63:57-83.
- (47) van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine: gene mutations and functional consequences. *Curr Opin Neurol* 2007 Jun;20:299-305.
- (48) Terwindt GM, Ophoff RA, van ER, et al. Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology* 2001 Apr 24;56:1028-1032.
- (49) May A, Ophoff RA, Terwindt GM, et al. Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Hum Genet* 1995 Nov;96:604-608.
- (50) Noble-Topham SE, Dymant DA, Cader MZ, et al. Migraine with aura is not linked to the FHM gene CACNA1A or the chromosomal region, 19p13. *Neurology* 2002 Oct 8;59:1099-1101.
- (51) Lea RA, Curtain RP, Hutchins C, Brimage PJ, Griffiths LR. Investigation of the CACNA1A gene as a candidate for typical migraine susceptibility. *Am J Med Genet* 2001 Dec 8;105:707-712.
- (52) Nyholt DR, LaForge KS, Kallela M, et al. A high-density association screen of 155 ion transport genes for involvement with common migraine. *Hum Mol Genet* 2008 Nov 1;17:3318-3331.
- (53) Pietrobon D. Familial hemiplegic migraine. *Neurotherapeutics* 2007 Apr;4:274-284.
- (54) Ambrosini A, D'Onofrio M, Grieco GS, et al. Familial basilar migraine associated with a new mutation in the ATP1A2 gene. *Neurology* 2005 Dec 13;65:1826-1828.

- (55) Todt U, Dichgans M, Jurkat-Rott K, et al. Rare missense variants in ATP1A2 in families with clustering of common forms of migraine. *Hum Mutat* 2005 Oct;26:315-321.
- (56) Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. The CACNA1A and ATP1A2 genes are not involved in dominantly inherited migraine with aura. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006 Apr 5;141B:250-256.
- (57) Nyholt DR, Curtain RP, Griffiths LR. Familial typical migraine: significant linkage and localization of a gene to Xq24-28. *Hum Genet* 2000 Jul;107:18-23.
- (58) Nyholt DR, Dawkins JL, Brimage PJ, Goadsby PJ, Nicholson GA, Griffiths LR. Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. *Hum Mol Genet* 1998 Mar;7:459-463.
- (59) Wieser T, Pascual J, Oterino A, Soso M, Barmada M, Gardner KL. A novel locus for familial migraine on Xp22. *Headache* 2010 Jun;50:955-962.
- (60) Formicola D, Aloia A, Sampaolo S, et al. Common variants in the regulative regions of GRIA1 and GRIA3 receptor genes are associated with migraine susceptibility. *BMC Med Genet* 2010;11:103.
- (61) Lafreniere RG, Cader MZ, Poulin JF, et al. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010 Oct;16:1157-1160.
- (62) Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996 Nov 29;274:1527-1531.
- (63) Karwautz AF, Campos de SS, Wober C, et al. Family-based analysis of serotonin transporter gene polymorphisms in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 2007 Jul;27:773-780.
- (64) Borroni B, Brambilla C, Liberini P, et al. Functional serotonin 5-HTTLPR polymorphism is a risk factor for migraine with aura. *J Headache Pain* 2005 Sep;6:182-184.
- (65) Schurks M, Rist PM, Kurth T. 5-HTTLPR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2010 Nov;30:1296-1305.
- (66) Liu H, Liu M, Wang Y, et al. Association of 5-HTT gene polymorphisms with migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2011 Jun 15;305:57-66.
- (67) Kotani K, Shimomura T, Shimomura F, Ikawa S, Nanba E. A polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region and frequency of migraine attacks. *Headache* 2002 Oct;42:893-895.
- (68) Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007 Nov;27:1308-1314.
- (69) Bender WI. ACE inhibitors for prophylaxis of migraine headaches. *Headache* 1995 Sep;35:470-471.
- (70) Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001 Jan 6;322:19-22.
- (71) Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Jan 1;289:65-69.
- (72) Tronvik E, Stovner LJ, Bovim G, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in migraine patients. *BMC Neurol* 2008;8:4.
- (73) Netzer C, Freudenberg J, Toliat MR, et al. Genetic association studies of the chromosome 15 GABA-A receptor cluster in migraine with aura. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008 Jan 5;147B:37-41.
- (74) Corominas R, Ribases M, Cuenca-Leon E, et al. Contribution of syntaxin 1A to the genetic susceptibility to migraine: a case-control association study in the Spanish population. *Neurosci Lett* 2009 May 15;455:105-109.

- (75) Schurks M, Kurth T, Buring JE, Zee RY. A candidate gene association study of 77 polymorphisms in migraine. *J Pain* 2009 Jul;10:759-766.
- (76) Schurks M, Kurth T, Ridker PM, Buring JE, Zee RY. Association between polymorphisms in the beta2-adrenoceptor gene and migraine in women. *Headache* 2009 Feb;49:235-244.
- (77) Schwaag S, Evers S, Schirmacher A, Stogbauer F, Ringelstein EB, Kuhlenbaumer G. Genetic variants of the NOTCH3 gene in migraine--a mutation analysis and association study. *Cephalalgia* 2006 Feb;26:158-161.
- (78) Eley TC, Deater-Deckard K, Fombonne E, Fulker DW, Plomin R. An adoption study of depressive symptoms in middle childhood. *J Child Psychol Psychiatry* 1998 Mar;39:337-345.
- (79) Tully EC, Iacono WG, McGue M. An adoption study of parental depression as an environmental liability for adolescent depression and childhood disruptive disorders. *Am J Psychiatry* 2008 Sep;165:1148-1154.
- (80) Craddock N, Forty L. Genetics of affective (mood) disorders. *Eur J Hum Genet* 2006 Jun;14:660-668.
- (81) Rice F. The genetics of depression in childhood and adolescence. *Curr Psychiatry Rep* 2009 Apr;11:167-173.
- (82) Rice F, Harold GT, Thapar A. Assessing the effects of age, sex and shared environment on the genetic aetiology of depression in childhood and adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 2002 Nov;43:1039-1051.
- (83) Nugent NR, Tyrka AR, Carpenter LL, Price LH. Gene-environment interactions: early life stress and risk for depressive and anxiety disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2011 Mar;214:175-196.
- (84) Fanous AH, Neale MC, Aggen SH, Kendler KS. A longitudinal study of personality and major depression in a population-based sample of male twins. *Psychol Med* 2007 Aug;37:1163-1172.
- (85) Wankerl M, Wust S, Otte C. Current developments and controversies: does the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) modulate the association between stress and depression? *Curr Opin Psychiatry* 2010 Nov;23:582-587.
- (86) Brown GW, Harris TO. Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction. *J Affect Disord* 2008 Nov;111:1-12.
- (87) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003 Jul 18;301:386-389.
- (88) Lesch KP. Gene-environment interaction and the genetics of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004 May;29:174-184.
- (89) Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Feb;62:146-152.
- (90) Gillespie NA, Whitfield JB, Williams B, Heath AC, Martin NG. The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression. *Psychol Med* 2005 Jan;35:101-111.
- (91) Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002 Mar 15;109:143-148.
- (92) Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Mol Psychiatry* 2002;7:579-593.
- (93) Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2004 May;45:104-114.

- (94) Tsai SJ, Cheng CY, Yu YW, Chen TJ, Hong CJ. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003 Nov 15;123B:19-22.
- (95) Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, et al. Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *Am J Hum Genet* 2003 Dec;73:1271-1281.
- (96) Fullerton J, Cubin M, Tiwari H, et al. Linkage analysis of extremely discordant and concordant sibling pairs identifies quantitative-trait loci that influence variation in the human personality trait neuroticism. *Am J Hum Genet* 2003 Apr;72:879-890.
- (97) McGuffin P, Knight J, Breen G, et al. Whole genome linkage scan of recurrent depressive disorder from the depression network study. *Hum Mol Genet* 2005 Nov 15;14:3337-3345.
- (98) Holmans P, Zubenko GS, Crowe RR, et al. Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder on chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 2004 Jun;74:1154-1167.
- (99) Huezo-Diaz P, Tandon K, Aitchison KJ. The genetics of depression and related traits. *Curr Psychiatry Rep* 2005 Apr;7:117-124.
- (100) Noebels JL. The biology of epilepsy genes. *Annu Rev Neurosci* 2003;26:599-625.
- (101) Gutierrez-Delicado E, Serratos JM. Genetics of the epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2004 Apr;17:147-153.
- (102) Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet* 2003 Apr;33:527-532.
- (103) Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004 Aug;36:842-849.
- (104) Greenberg DA, Cayanis E, Strug L, et al. Malic enzyme 2 may underlie susceptibility to adolescent-onset idiopathic generalized epilepsy. *Am J Hum Genet* 2005 Jan;76:139-146.
- (105) Mullen SA, Suls A, De JP, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* 2010 Aug 3;75:432-440.
- (106) Nickels K, Wirrell E. GLUT1-ous maximus epilepticus: the expanding phenotype of GLUT-1 mutations and epilepsies. *Neurology* 2010 Aug 3;75:390-391.
- (107) Chioza B, Wilkie H, Nashef L, et al. Association between the alpha(1a) calcium channel gene CACNA1A and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2001 May 8;56:1245-1246.
- (108) Chioza B, Nashef L, Asherson P, Makoff A. CACNA1A and P/Q-type calcium channels in epilepsy. *Lancet* 2002 Jan 19;359:258.
- (109) Chioza B, Osei-Lah A, Nashef L, et al. Haplotype and linkage disequilibrium analysis to characterise a region in the calcium channel gene CACNA1A associated with idiopathic generalised epilepsy. *Eur J Hum Genet* 2002 Dec;10:857-864.
- (110) Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997 Mar;120 (Pt 3):479-490.
- (111) Selmer KK, Egeland T, Solaas MH, et al. Genetic screening of Scandinavian families with febrile seizures and epilepsy or GEFS+. *Acta Neurol Scand* 2008 Apr;117:289-292.
- (112) Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001 May;28:49-52.
- (113) Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001 May;28:46-48.

- (114) Nabbout R, Gennaro E, Dalla BB, et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2003 Jun 24;60:1961-1967.
- (115) Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest* 2005 Aug;115:2010-2017.
- (116) Gambardella A, Marini C. Clinical spectrum of SCN1A mutations. *Epilepsia* 2009 May;50 Suppl 5:20-23.
- (117) Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res* 2006 Aug;70 Suppl 1:S223-S230.
- (118) Escayg A, Goldin AL. Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms. *Epilepsia* 2010 Sep;51:1650-1658.
- (119) Deprez L, Weckhuysen S, Holmgren P, et al. Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. *Neurology* 2010 Sep 28;75:1159-1165.
- (120) Singh NA, Westenskow P, Charlier C, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain* 2003 Dec;126:2726-2737.
- (121) Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, et al. Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol* 2003 Sep;54:360-366.
- (122) Deprez L, Peeters K, Van PW, et al. Familial occipitotemporal lobe epilepsy and migraine with visual aura: linkage to chromosome 9q. *Neurology* 2007 Jun 5;68:1995-2002.
- (123) Martinelli BF, Aridon P, Zara F, et al. No evidence of ATP1A2 involvement in 12 multiplex Italian families with benign familial infantile seizures. *Neurosci Lett* 2005 Nov 11;388:71-74.
- (124) Heron SE, Crossland KM, Andermann E, et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002 Sep 14;360:851-852.
- (125) Strauss KA, Puffenberger EG, Huentelman MJ, et al. Recessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin-associated protein-like 2. *N Engl J Med* 2006 Mar 30;354:1370-1377.
- (126) Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002 Mar;30:335-341.
- (127) Michelucci R, Poza JJ, Sofia V, et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical spectrum, new epitempin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families. *Epilepsia* 2003 Oct;44:1289-1297.
- (128) Steinlein OK. Genes and mutations in human idiopathic epilepsy. *Brain Dev* 2004 Jun;26:213-218.
- (129) Leniger T, Kananura C, Hufnagel A, Bertrand S, Bertrand D, Steinlein OK. A new Chrna4 mutation with low penetrance in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003 Jul;44:981-985.
- (130) Steinlein OK. Genetics and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:29-38.
- (131) Stromme P, Mangelsdorf ME, Scheffer IE, Gecz J. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in Aristaless related homeobox gene, ARX. *Brain Dev* 2002 Aug;24:266-268.
- (132) Crino PB. Gene expression, genetics, and genomics in epilepsy: some answers, more questions. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 2:42-50.
- (133) Archer HL, Evans J, Edwards S, et al. CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. *J Med Genet* 2006 Sep;43:729-734.

- (134) Coppola G, Grosso S, Verrotti A, D'Aniello A, Pascotto A. Simultaneous onset of infantile spasms in monozygotic twins. *Pediatr Neurol* 2010 Aug;43:127-130.
- (135) Lafreniere RG, Rochefort DL, Chretien N, et al. Unstable insertion in the 5' flanking region of the cystatin B gene is the most common mutation in progressive myoclonus epilepsy type 1, EPM1. *Nat Genet* 1997 Mar;15:298-302.
- (136) Victor TW, Hu X, Campbell J, White RE, Buse DC, Lipton RB. Association between migraine, anxiety and depression. *Cephalalgia* 2009 Jul 9.
- (137) Brugnoli R, Leone M, Rigamonti A, et al. Is the CACNA1A gene involved in familial migraine with aura? *Neurol Sci* 2002 Apr;23:1-5.
- (138) Wieser T, Mueller C, Evers S, Zierz S, Deufel T. Absence of known familial hemiplegic migraine (FHM) mutations in the CACNA1A gene in patients with common migraine: implications for genetic testing. *Clin Chem Lab Med* 2003 Mar;41:272-275.
- (139) Jen JC, Kim GW, Dudding KA, Baloh RW. No mutations in CACNA1A and ATP1A2 in probands with common types of migraine. *Arch Neurol* 2004 Jun;61:926-928.
- (140) Sander T, Toliat MR, Heils A, Becker C, Nurnberg P. Failure to replicate an allelic association between an exon 8 polymorphism of the human alpha(1A) calcium channel gene and common syndromes of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res* 2002 Apr;49:173-177.
- (141) Zangaladze A, Asadi-Pooya AA, Ashkenazi A, Sperling MR. Sporadic hemiplegic migraine and epilepsy associated with CACNA1A gene mutation. *Epilepsy Behav* 2010 Feb;17:293-295.
- (142) Beauvais K, Cave-Riant F, De BC, Tardieu M, Tournier-Lasserre E, Furby A. New CACNA1A gene mutation in a case of familial hemiplegic migraine with status epilepticus. *Eur Neurol* 2004;52:58-61.
- (143) Kors EE, Melberg A, Vanmolkot KR, et al. Childhood epilepsy, familial hemiplegic migraine, cerebellar ataxia, and a new CACNA1A mutation. *Neurology* 2004 Sep 28;63:1136-1137.
- (144) Schur EA, Noonan C, Buchwald D, Goldberg J, Afari N. A twin study of depression and migraine: evidence for a shared genetic vulnerability. *Headache* 2009 Nov;49:1493-1502.
- (145) Gonda X, Rihmer Z, Juhasz G, Zsombok T, Bagdy G. High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism. *Psychiatry Res* 2007 Jan 15;149:261-266.
- (146) Sanger institute, www.sanger.ac.uk/about/press/2010/100829.html. First genetic link to common migraine exposed. 2010.
- (147) De SR, Ranieri A, Marano E, et al. Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations. *Neurol Sci* 2007 May;28 Suppl 2:S150-S155.
- (148) Sanchez-Del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2006 Jun;19:294-298.
- (149) Anttila V, Wessman M, Kallela M, Palotie A. Towards an understanding of genetic predisposition to migraine. *Genome Med* 2011 Mar 21;3:17.
- (150) Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007 Nov;27:1293-1300.
- (151) Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav* 2003 Oct;4 Suppl 2:S13-S24.
- (152) Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura. *Neuroreport* 2005 Aug 22;16:1383-1387.

(153) Haan J, van den Maagdenberg AM, Brouwer OF, Ferrari MD. Migraine and epilepsy: genetically linked? *Expert Rev Neurother* 2008 Sep;8:1307-1311.